

Revista Brasileira de

Hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 28 - Número 3 - 2021

- QUAIS OS MELHORES FÁRMACOS E COMBINAÇÕES NO HIPERTENSO AFRODESCENDENTE?
- HIPERTENSÃO E DIABETES: CONCEITOS ATUAIS NA TERAPÊUTICA
- MANEJO DO HIPERTENSO COM FIBRILAÇÃO ATRIAL. O QUE MUDOU NA PRÁTICA MÉDICA?
- O ECG NA MULHER HIPERTENSA, QUAL O MELHOR CRITÉRIO DE VOLTAGEM?
- ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E HIPERTENSÃO: RELAÇÃO, METAS E RECORRÊNCIA
- BIOMARCADORES LABORATORIAIS COMO PREDITORES DE PRÉ-ECLÂMPSIA
- DOENÇA CORONARIANA SINTOMÁTICA EM IDOSA COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA
- HIPERTENSÃO ARTERIAL, DIABETES E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: RELATO DE CASO

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

2021: um ano de desafios!

Que esse ano tem sido desafiador, ninguém questiona o contrário. O enfrentamento da pandemia é intenso, as situações política e econômica do Brasil merecem nossa atenção, o desemprego assusta populações no mundo inteiro e, como um contraponto nesse abstruso cenário, tivemos a realização de mais uma edição dos Jogos Olímpicos.

Ultrapassar marcas, bater recordes, superar objetivos, são pautas recorrentes durante o período de realização desse evento multiesportivo global. E essas conversas, independente do contexto olímpico, costumam trazer um certo tom de alegria, de realização e até prazer aos interlocutores que compartilham suas conquistas.

É nesse mesmo clima e com imensa satisfação, que queremos compartilhar nossas conquistas!

Após a publicação das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020 em novembro do ano passado, superamos a expressiva marca de 100.000 visualizações desse importante documento desenvolvido pelo Departamento de Hipertensão Arterial da SBC, em conjunto com a SBN e a SBH.

Reiteramos nossos agradecimentos a todos que colaboraram com a construção dessa nova edição das Diretrizes de Hipertensão Arterial, representados na pessoa do seu Coordenador Geral, Prof. Dr. Weimar Sebba Barroso.

Outra pauta que nos preenche de orgulho e satisfação é a realização do nosso evento anual, nesse ano a ser realizado de forma 100% digital, no período de 27 a 30 de outubro de 2021, o Congresso DHA 2021 Digital – Absoluto e especialmente seu - e terá foco no tripé do conhecimento voltado para o SER HUMANO, o CORAÇÃO e a HIPERTENSÃO.

Junto ao Congresso do DHA estarão os congressos da LASH – Sociedade Latinoamericana de Hipertensão Arterial, da SCCH – Sociedade Centroamericana de Hipertensão Arterial e Prevenção Cardiovascular e da Artery LATAM.

Mais do que conhecimento, juntamos dois anos de ideia e voltamos a apresentar o orgulho que temos de ocupar este palco, que move os cardiologistas clínicos para busca da pressão ideal.

Por fim, reafirmamos nosso compromisso como entidade associativa e entregaremos educação continuada de qualidade, reunindo, ainda que remotamente, colegas de todo o Brasil.

Vamos juntos, multiplicando conhecimentos sempre!



Dilma do Socorro Moraes
de Souza

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

Prezados leitores

Este terceiro volume de 2021, da Revista Brasileira de Hipertensão Arterial, apresenta quatro artigos de revisão abordando diferentes temas em hipertensão arterial escritos por renomados especialistas. A Dra Frida L Plavnik e o Dr. Nelson Dinamarco abordam um tema relevante e relativamente pouco explorado que relaciona quais os melhores fármacos e combinações no hipertenso afrodescendente. O segundo, tema desenvolvido pelo Dr. José Fernando Vilela-Martin e colaboradores, aborda os últimos conceitos e a terapêutica no hipertenso diabético, relatando os estudos mais importantes que modificam a prática clínica. Com a prevalência crescente da fibrilação atrial e a relação com a hipertensão o Dr. Claudio Cirenza, especialista em arritmias, junto com outros colaboradores, abordam de forma ampla e atual os principais conflitos em relação ao manuseio destes pacientes. Finalizando a Dra. Sheila Ferro relata um tema muito relevante que aborda os melhores critérios eletrocardiográficos de voltagem, no diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda, em um subgrupo de pacientes pouco contemplado nos estudos, as mulheres hipertensas.

Esta terceira edição conta com duas visões de grandes expertises os quais comentam sobre o acidente vascular cerebral, metas pressóricas e prevenção de recorrências além das considerações sobre os biomarcadores preditores de pré-eclâmpsia. Finalmente teremos a exposição de dois casos clínicos, comuns na prática médica, que norteiam condutas em relação ao manejo dessas situações clínicas. Os autores chamam a atenção para doença aterosclerótica coronária em idoso e o desfecho de um caso clínico de um hipertenso diabético com insuficiência cardíaca.

Boa leitura a todos

ARTIGO REVISÃO/ARTICLE REVIEW

QUAIS OS MELHORES FÁRMACOS E COMBINAÇÕES NO HIPERTENSO AFRODESCENDENTE?..... 207

WHAT ARE THE BEST DRUGS AND COMBINATIONS IN AFRO-DESCENDANT HYPERTENSIVE PATIENTS?

FRIDA L PLAVNIK, NELSON DINAMARCO

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803217-12>

HIPERTENSÃO E DIABETES: CONCEITOS ATUAIS NA TERAPÊUTICA.....213

HYPERTENSION AND DIABETES: CURRENT CONCEPTS IN THERAPEUTICS

LUCIANA NEVES COSENDO-MARTIN, JUAN CARLOS YUGAR-TOLEDO, JOSÉ FERNANDO VILELA-MARTIN

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803213-18>

MANEJO DO HIPERTENSO COM FIBRILAÇÃO ATRIAL. O QUE MUDOU NA PRÁTICA MÉDICA?219

HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION: RECENT ADVANCES

JULIANA FILGUEIRAS MEDEIROS, CRISTIANO DE OLIVEIRA DIETRICH, RAFAEL THIESEN MAGLIARI, FÁBIO MARTINS NARDO BOTELHO, LUCAS HOLLANDA OLIVEIRA, CHRISTIAN MORENO LUIZE, RICARDO SOBRAL, ALBERTO BORGIA MEDEIROS, ANGELO AMATO VICENZO DE PAOLA, FERNANDO FOCACCIA PÓVOA, CLÁUDIO CIRENZA

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803219-27>

O ECG NA MULHER HIPERTENSA, QUAL O MELHOR CRITÉRIO DE VOLTAGEM?228

THE ECG IN HYPERTENSIVE WOMEN, WHAT IS THE BEST VOLTAGE CRITERIA?

SHEYLA CRISTINA TONHEIRO FERRO DA SILVA; MARTINS DIONIZIO DOS SANTOS JUNIOR; JOSE AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO, JOÃO PAULO CERQUEIRA VIEIRA, CAROLINA BASILIO LUCCHESI, VICTOR RAVEL SANTOS MACEDO

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803228-31>

PONTO DE VISTA/POINT OF VIEW

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E HIPERTENSÃO: RELAÇÃO, METAS E RECORRÊNCIA 232

STROKE AND HYPERTENSION: RELATIONSHIP, GOALS AND RECURRENCE

MARIA TERESA NOGUEIRA BOMBIG, YONÁ AFONSO FRANCISCO, HENRIQUE TRIA BIANCO

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803232-7>

BIOMARCADORES LABORATORIAIS COMO PREDITORES DE PRÉ-ECLÂMPSIA..... 238

LABORATORY BIOMARKERS AS PRE-ECLAMPSIA PREDICTORS

DILMA DO SOCORRO MORAES DE SOUZA, FRANCISCO CÉZAR AQUINO, ALAN SOUZA DA LUZ, JOÃO VICTOR MOURA ALVES

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803238-42>

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

DOENÇA CORONARIANA SINTOMÁTICA EM IDOSA COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA 243

SYMPTOMATIC CORONARY DISEASE IN ELDERLY WOMAN WITH TRUE RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

MARCOS ALEXANDRE FROTA DA SILVA, RAFAEL MARQUES CALAZANS, EGLI BELINAZZI QUADRADO, ROBERTO DISCHINGER MIRANDA

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803243-7>

HIPERTENSÃO ARTERIAL, DIABETES E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: RELATO DE CASO 248

HYPERTENSION, DIABETES AND HEART FAILURE: CASE REPORT

MARIA TERESA NOGUEIRA BOMBIG, LUCIANA GARCIA MOROKUMA, YONÁ AFONSO FRANCISCO, WEVERTON FERREIRA LEITE, FERNANDO PÓVOA, RUI PÓVOA, HENRIQUE TRIA BIANCO, MARIA CRISTINA DE O IZAR, FRANCISCO A HELFENSTEIN FONSECA

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803248-53>

QUAIS OS MELHORES FÁRMACOS E COMBINAÇÕES NO HIPERTENSO AFRODESCENDENTE?

WHAT ARE THE BEST DRUGS AND COMBINATIONS IN AFRO-DESCENDANT HYPERTENSIVE PATIENTS?

Frida L Plavnik¹, Nelson Dinamarco²

RESUMO

Hipertensão em afrodescendentes ocorre de forma precoce, com elevadas taxas de eventos cardiovasculares em comparação a caucasianos. Além da influência genética, níveis baixos de atividade plasmática de renina, maior sensibilidade ao sal, menor capacidade de excretar sódio e outros mecanismos estão envolvidos e comentados no presente artigo. Para tratamento farmacológico, foram avaliados vários estudos como CREOLE, ALLHAT, CARDIA, JHS, REGARDS, AASK, ACCOMPLISH, artigos de revisão e metanálises de diversos, e das diretrizes mais atuais, como europeia, americana, brasileira para comparar indicação de tratamento. Diversas classes farmacológicas, como bloqueadores de canais cálcio, β -bloqueadores, inibidores sistema renina angiotensina aldosterona e diuréticos foram incluídas na presente revisão com intuito de comparar utilização e indicação para pacientes hipertensos afrodescendentes. Concluímos que diversos pontos relevantes devem ser considerados no tratamento em afrodescendentes que englobam as características fisiopatológicas, desenvolvimento precoce das lesões em órgãos-alvo, além de maiores taxas de eventos cardiovasculares e renais. Logo além da mudança de estilo de vida, melhoria da alimentação, o tratamento combinado, provavelmente como de primeira linha, deve ser uma abordagem considerada, e os fármacos utilizados devem visar controle pressórico e inibição do processo inflamatório que resulta em piores desfechos. Importante ressaltar que representatividade da população afrodescendente foi insatisfatória para conclusão robusta. Podemos inferir pela literatura disponível e diretrizes que no tratamento inicial deve ser considerado o uso DTZ ou tiazídico-símile, ou BCC DHP, embora instituição de combinações fixas com iECA ou BRA tem importância na proteção dos órgãos alvo que ocorre de forma mais precoce e grave nesta população.

Descritores: Hipertensão; Hipertensão em Afrodescendentes; Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

Hypertension in African descendants occurs early, with high rates of cardiovascular events compared to Caucasians. In addition, genetic influence, low levels of plasma renin activity, greater sensitivity to salt, low sodium secretion, and other mechanisms are involved and discussed in this article. For pharmacological treatment, several studies were evaluated, such as CREOLE, ALLHAT, CARDIA, JHS, REGARDS, AASK, ACCOMPLISH, review articles and meta-analyzes and guidelines, such as European, American, Brazilian to compare treatment indication. Several pharmacological classes, such as calcium channel blockers, β -blockers, renin angiotensin system inhibitors, aldosterone and diuretics were included in present review in order to compare utilization and indication for Afro-descendant hypertensive patients. We concluded that several relevant points should be considered in the treatment of African descendants that include pathophysiological characteristics, early development of lesions in target organs, in addition to higher rates of cardiovascular and renal events. In addition to lifestyle changes, improved nutrition, combined treatment, probably as a first-line treatment, should be considered as an approach, and the drugs used should aim at blood pressure control and inhibition of the inflammatory process, which results in worse outcomes. It is important to highlight that the representativeness of the Afro-descendant population was unsatisfactory for a robust conclusion. We can infer the initial treatment the use of DTZ or thiazide-like, or BCC DHP should be considered, although the institution of fixed combinations with ACE inhibitors or ARBs is important in the protection of target organs that occurs earlier and more seriously. in this population.

Keywords: Hypertension; Hypertension in People of African Descendants, Pharmacological Treatment.

1. Médica assistente do Grupo de hipertensão arterial do hospital alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Pesquisadora colaboradora - InCor São Paulo.
2. Professor Titular de Cardiologia, Colegiado de Medicina/DCSAU - Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) e Faculdade Santo Agostinho (FASA), Fellowship pela American Heart Association (FAHA).

Correspondência: Nelson Dinamarco. dinamarco@uesc.br
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803217-12

INTRODUÇÃO

Dados da literatura indicam que a hipertensão arterial em afrodescendentes ocorre precocemente, a partir de faixas etárias mais jovens se comparado a indivíduos brancos, com média de pressão arterial, prevalência de hipertensão arterial estágio 3 e taxas de eventos cardiovasculares mais elevadas, como 1,3 e 1,8 maiores de acidente vascular cerebral não fatal e fatal, respectivamente, 1,5 vezes para eventos coronarianos^{1,2,3} e 50% maior mortalidade por insuficiência cardíaca⁴ e risco 3 a 5 vezes maior de complicações renais e evolução para doença renal terminal quando comparados a indivíduos caucasianos.⁵

Nesta população de hipertensos ainda, descreve-se maior variabilidade de pressão arterial (PA) visita a visita, e um percentual maior de padrão “non-dipping” do que em população de outras etnias.^{6,7}

O comprometimento mais precoce dos órgãos alvo da doença hipertensiva nesta população foi demonstrado no estudo CARDIA⁸ e em uma coorte do estudo ARIC⁹, onde a população afrodescendente apresentou massa ventricular esquerda maior que se correlacionou de forma independente com os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e artérias carótidas mais rígidas do que os caucasianos, respectivamente, sugerindo que esta alteração ocorre mais precocemente ou tem progressão mais rápida.

Mais recentemente, os estudos Jackson Heart Study¹⁰ (JHS) e REGARDS¹¹ estimaram que 32,5% do risco cardiovascular foi atribuído hipertensão arterial.

Desta forma, a escolha do tratamento farmacológico da hipertensão arterial no paciente afrodescendente está relacionada aos mecanismos fisiopatológicos que resultam na elevação persistente dos níveis pressóricos.

MECANISMOS CONHECIDOS NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM AFRODESCENDENTES

Apesar de amplamente estudados, os mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial em afrodescendentes ainda não estão totalmente esclarecidos. Diversos estudos apontam uma influência genética extremamente importante, com detecção de múltiplas variantes e expressões variáveis dependendo do subgrupo da população afrodescendente avaliada^{12,13} além de níveis mais baixos de atividade plasmática de renina, maior sensibilidade ao sal, e menor capacidade de excretar sódio quando comparados a indivíduos brancos¹⁴, aumento da resistência vascular¹⁵, menor vasodilatação dependente do endotélio devido à menor disponibilidade de óxido nítrico^{16,17}, maior vasoconstrição em resposta a estimulação beta-adrenérgica¹⁸, entre outros mecanismos propostos.

A maior sensibilidade ao sal, por sua vez, parece estar relacionada à expressão de variantes genéticas, sendo a mais frequente a substituição da treonina pela metionina, T594M, que afetaria a absorção tubular renal de sódio e água, sendo este mecanismo mediado pelos canais epiteliais de sódio no túbulo renal.¹⁹ Outro potencial mecanismo ligado à sensibilidade ao sal seria a elevação da citocina inflamatória TGF (transforming growth factor), que levaria a aumento da matriz intracelular e fibrose com possível progressão da lesão em órgão alvo.²⁰

Estudos mais recentes sugerem que a maior atividade da creatina quinase resultaria em vasoconstrição pelo consumo de APT e esta demanda associada à elevação da creatina quinase poderia levar a uma falta relativa L-arginina e óxido nítrico.²¹

O racional para esta interação é que os sistemas NO e creatina quinase compartilham um precursor comum, a L-arginina, exibindo efeitos antagonistas. O NO inibe a creatina quinase, reduzindo a pressão arterial e promovendo a saúde cardiovascular, já a maior atividade da creatina quinase resultaria em retenção de sódio e maior contratilidade vascular tendo a detecção de renina baixa como potencial epifenômeno.^{21,22}

Outras investigações demonstraram um papel central da maior atividade da sódio/potássio ATPase (determinante da retenção de sódio pelo rim) e da cálcio-ATPase e miosina ATPase (envolvidas na contratilidade vascular) que levariam ao aumento dos níveis pressóricos, sendo a detecção de baixos níveis de renina resultantes da expansão de volume.^{23,24}

Não podemos deixar de mencionar, ainda, fatores externos, decorrentes da modificação dos hábitos alimentares e fatores como obesidade e sedentarismo, além do acesso à saúde mais restrito, que também são extremamente relevantes na escolha do tratamento, quer em monoterapia quer em combinações livres ou combinações de doses fixas.

CLASSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS E SUA INDICAÇÃO EM AFRODESCENDENTES: O QUE MOSTRAM OS DADOS DISPONÍVEIS?

Em recente revisão sistemática e metanálise, Seeley et cols²⁵ avaliaram a farmacoterapia para hipertensão na população subsaariana, considerando 32 estudos com 2860 pacientes. Os resultados desse estudo mostraram que a maioria dos estudos comparou monoterapia contra placebo, com apenas três estudos avaliando a terapia combinada. Quando comparado ao placebo, a farmacoterapia geral proporcionou redução de 8,5 mmHg e 8,0 mmHg, na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), respectivamente, sendo que a classe de bloqueadores dos canais de cálcio foi a única a mostrar evidência de redução na PAS e PAD, atingindo reduções de 18,5 mmHg na PAS e 11,6 mmHg na PAD com taxa de controle de 64% apenas com a monoterapia. Nesse estudo ainda, os diuréticos mostraram eficácia na redução dos níveis pressóricos, porém de menor magnitude.

O uso de iECA não se mostrou melhor que o placebo quando usado em monoterapia, e os betabloqueadores se mostraram igualmente eficazes na redução da PAD quando comparados ao placebo, mas não se mostraram mais eficazes que o placebo na redução da PAS.

Desta forma, os autores concluíram que na população afrodescendente, os bloqueadores dos canais de cálcio parecem ser o agente mais eficaz na redução pressórica, devido à dupla ação desses agentes na redução da concentração de creatina quinase e aumento dos níveis de óxido nítrico, que resultam em menor contratilidade da muscular lisa do vaso.²³

Outro estudo que avaliou a terapia combinada foi o estudo CREOLE²⁶. O objetivo primário foi avaliar qual terapia combinada anlodipino/hidroclorotiazida (A+HCTZ), anlodipino/perindopril (A+P) e perindopril/hidroclorotiazida (P+HCTZ), seria mais eficaz no controle da pressão arterial sistólica utilizando a

monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) após seis meses de tratamento. Os resultados deste estudo mostraram que as combinações A+P e A+HCTZ foram mais eficazes na redução da PAS à MAPA do que a combinação P+HCTZ, 18,1 mmHg, 17,1 mmHg e 14,2 mmHg, respectivamente.

Neste estudo ainda a combinação de um bloqueador do canal de cálcio (BCC) com iECA ou diurético tiazídico (DTZ), se mostrou mais eficaz do que a combinação de um iECA com DTZ, reforçando a indicação de um BCC como primeiro agente no tratamento de pacientes hipertensos afrodescendentes.

Em estudo realizado na Universidade do Mississippi²⁷ os autores analisaram retrospectivamente dados do Centro Médico da Universidade do Mississippi composto por 5.973 indivíduos brancos e 10.731 negros. Os resultados mostraram que os inibidores do SRA não melhoraram de forma significativa a taxa de controle entre os pacientes negros quando comparado aos não tratados. No entanto, os dados sugeriram que os iECA ou BRA são benéficos quando combinados com DTZ, em comparação aos pacientes não tratados e quando comparado com apenas o DTZ. O estudo concluiu ainda que os dados observados sustentam o uso de uma formulação fixa de iECA ou BRA com um DTZ para o tratamento de primeira linha da hipertensão arterial em negros.

CLASSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS E SUA INDICAÇÃO EM AFRODESCENDENTES: CONSIDERANDO O MECANISMO DE AÇÃO

Diuréticos

O principal modo de ação dos DTZ é a inibição da atividade do cotransportador Na⁺+Cl⁻ no túbulo contornado distal com bloqueio da reabsorção de sódio na membrana luminal. Esta absorção de sódio é orientada pela bomba Na⁺+K⁺+ATPase²⁸.

Embora o uso de diuréticos em afrodescendentes pareça ser uma opção lógica no tratamento em função do mecanismo fisiopatológico, a Sociedade Internacional de Hipertensão em Negros recomenda que a maioria dos pacientes precisará de terapia combinada, muitos como escolha de primeira linha, para alcançar a meta preconizada.²⁹

Bloqueadores dos canais de cálcio

O mecanismo de ação proposto para a vasodilatação promovida pelos BCC dihidropiridínicos (DHP) envolve a redução na concentração de cálcio intracelular na musculatura lisa dos vasos. Isso se dá por meio do bloqueio dos canais lentos de cálcio, subtipo L, sensíveis à voltagem nas membranas celulares e saída de cálcio do retículo sarcoendoplasmático^{30,31} mas sabe-se também que essa classe proporciona maior biodisponibilidade de NO nas células endoteliais, e diminuição da degradação do NO por *scavengers* de radicais livres e reduz produtos do estresse oxidativo.³²⁻³⁴

Embora a maioria dos estudos tenha usado anlodipino para avaliação, esse parece ser um efeito de classe, e assim, os BCC DHP teriam eficácia semelhante no controle pressórico dos pacientes afrodescendentes.

Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O principal modo de ação dos inibidores da ECA é redução da atividade da ECA e possivelmente da angiotensina,

aldosterona e retenção de sódio. Ainda, os inibidores da ECA promovem síntese de NO endotelial³⁵ Assim, a menor disponibilidade de NO em pacientes afrodescendentes poderia, em parte, explicar a menor resposta a esses agentes.

Os mecanismos moleculares envolvidos na ação dos iECA incluíram *upregulation* da atividade da NOS nas células endoteliais e aumento da biodisponibilidade do NO.³⁶ Do exposto, pode-se inferir que apesar do perfil de renina baixa, classicamente apontado nos estudos em afrodescendentes, atualmente outras alterações moleculares parecem contribuir para o menor efeito da inibição da ECA circulante ou tecidual.^{12,31,37}

O uso dos inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona (iECA/BRA) também estão indicados nesta população em função da redução da estimulação de TGB- β 1 mediada pela angiotensina II, e embora a redução dos níveis pressóricos seja menos expressiva nesta população de pacientes, o bloqueio exercido por esses agentes tem impacto na progressão das lesões em órgãos-alvo.

Apesar de não recomendados para monoterapia inicial, os inibidores da ECA e os BRAs tem papel na proteção dos órgãos-alvo, portanto, seu uso em combinação com BCC ou diuréticos tiazídicos parece oferecer uma proteção adicional nesta população.

Beta-bloqueadores

Evidências clínicas indicam que a monoterapia com β -bloqueadores (β -bloq) e outros agentes são igualmente menos eficazes na redução da pressão arterial nessa população em comparação a população branca.³⁸⁻⁴¹ A redução no nível pressórico com β -bloq se deve principalmente à redução do débito cardíaco (DC), e não à redução da resistência vascular periférica (RVP).

Apesar dos β -bloq não apresentarem superioridade nos pacientes afrodescendentes^{42,43} deve ser ressaltado a heterogenicidade em termos de suas propriedades farmacológicas.^{44,45} Pode-se citar, por exemplo, que alguns fármacos são mais seletivos aos receptores adrenérgicos B1 (encontrados principalmente no coração), quando comparados com B2 (brônquicos).⁴⁶ Outros fármacos bloqueiam os alfa receptores, encontrados no músculo liso vascular, bem como os β -receptores. Em destaque o nebivolol, β 1-bloq, cardiosseletivo⁴⁶ que produz vasodilatação dependente do endotélio⁴⁷⁻⁵¹, que demonstrou afinidade 320 vezes maior para receptor β 1 do que para β 2, além de maior β 1 seletividade destes subtipos, incluindo bisoprolol e metoprolol.⁵² Reduz também a frequência cardíaca outros mecanismos de ação, além de manter o DC, volume sistólico e reduzir a RVP.⁵³ Essas características do nebivolol parecem refletir uma combinação de bloqueio β 1 associada a vasodilatação arterial⁵³ e podem apresentar características mais favoráveis do que outros β -bloqueadores não vasodilatadores para o tratamento da hipertensão.

DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS DE DESFECHO

Apesar de os estudos de desfechos realizados nas últimas duas a três décadas terem trazido informações valiosas sobre os melhores regimes terapêuticos para a redução da mortalidade cardiovascular, somente alguns incluíram um percentual mais expressivo de participantes afrodescendentes.

AASK (THE AFRICAN AMERICAN STUDY OF KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION)

O AASK⁵⁴ comparou a eficácia de três anti-hipertensivos (ramipril, anlodipino, metoprolol) na progressão da doença renal. Os resultados mostraram que em afrodescendentes, aqueles tratados com ramipril tiveram uma incidência significativamente menor do desfecho primário (redução na taxa de filtração glomerular, doença renal terminal ou morte), especialmente na presença de proteinúria, quando comparados aos pacientes que receberam o BCC ou β -bloq. Esses dados sugerem que além da redução da PA, o reconhecimento dos efeitos pleomórficos do iECA devem ser considerados.

ALLHAT (THE ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING TREATMENT TO PREVENT HEART ATTACK TRIAL)

Este estudo, ALLHAT⁵⁵, incluiu mais de 15.000 participantes afrodescendentes, cerca de 35% da amostra total.

Em termos de controle pressórico, após cinco anos de acompanhamento, a pressão arterial sistólica foi significativamente maior nos grupos anlodipino e lisinopril em comparação com o grupo clortalidona, e a pressão arterial diastólica após cinco anos foi significativamente menor com anlodipino.

Neste grupo de pacientes, o uso de anlodipino ou clortalidona não conferiu resultados diferentes em termos de redução pressórica ou eventos, mas nos pacientes tratados com lisinopril e comparados com aqueles que receberam clortalidona, os resultados mostraram pressão arterial sistólica mais alta (em média 4 mmHg) e maior risco de eventos cardiovasculares (~19%), sendo maior para o risco de AVC (~40%) e insuficiência cardíaca (~32%).⁵⁶

ESTUDO ACCOMPLISH

O ACCOMPLISH⁵⁷ foi o único estudo desenhado para a comparação de terapia combinada inicial nos desfechos cardiovasculares, multicêntrico, duplo-cego que comparou as taxas de morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares de duas combinações diferentes: benazepril + anlodipino (B+A) comparado com benazepril + hidroclorotiazida (B+HCTZ). No grupo B+A e no grupo B+HCTZ havia 12,1% e 12,5% de pacientes afrodescendentes, respectivamente.

Os resultados nesta população mostraram que os desfechos observados para os grupos B+A e B+HCTZ não foram estatisticamente diferentes, doença CV e mortalidade CV: 6,6 vs. 8,9% ($p=0,10$); AVC 2,2 vs. 2,1% ($p=0,97$), IC 1,7 vs. 2,2% ($p=0,50$) e doença renal 3,9 vs. 4,2% ($p=0,75$). Ainda, B+A não foi diferente de B+HCTZ no retardo da progressão da doença renal em afrodescendentes.

Brewster et al.⁵⁸ avaliaram os resultados de estudos com subgrupo de afrodescendentes e as recomendações da diretriz americana de 2017. Essas avaliações permitiram inferir que a maioria dos pacientes precisará de múltiplas medicações para atingir controle adequado, os resultados obtidos foram melhores com o uso de terapia baseada em BCC ou DTZ do que com inibidores do SRAA, mesmo quando combinados com outras classes de anti-hipertensivos. Além disso, os autores indicam que no momento, não há evidência de

melhor segunda opção para redução da morbimortalidade cardiovascular, assim como não existem dados sobre o uso inicial de combinação de DTZ e BCC.

Os autores destacam que o controle precoce dos níveis pressóricos reduz a morbimortalidade cardiovascular.

RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES RECENTES PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO EM AFRODESCENDENTES

A diretriz da Sociedade Internacional de Hipertensão em Negros, (ISHIB) publicada em 2010 discute que a maioria dos pacientes precisará iniciar o tratamento com duas classes de anti-hipertensivos para atingir a meta desejada, e recomenda que se a pressão arterial estiver ≤ 10 mmHg acima da meta, é preferível o uso de um diurético ou BCC como terapia inicial, mas se a pressão arterial estiver $\geq 15/10$ mmHg acima da meta, então a terapia combinada é recomendada, sendo as opções indicadas a combinação de um BCC + inibidor do SRAA, ou em estados edematosos ou sobrecarga de volume a combinação de um diurético tiazídico com um inibidor do SRAA.⁵⁹

Já a diretriz Americana de 2017 recomenda o uso de DTZ ou tiazídico símile ou o BCC em monoterapia ou como agente inicial em um regime múltiplo de tratamento em hipertensos afrodescendentes, mas faz a ressalva que essas opções se referem a pacientes em insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, onde a associação com iECA ou BRA estaria justificada.⁶⁰

A diretriz europeia de hipertensão⁶¹ de 2018 recomenda a utilização de uma combinação de duas classes, em dose fixa como terapia inicial seja usada na maioria dos pacientes afrodescendentes, e deve incluir um diurético ou BCC em combinação com o inibidor do SRAA. A diretriz da Sociedade Internacional de Hipertensão de 2020⁶² recomenda, à semelhança da diretriz europeia, o uso de uma combinação de dose fixa de um diurético símile com BCC ou BCC combinado com BRA, e ressalta que os BRA pode ser mais indicados, uma vez que o risco de angioedema com iECA chega a ser três vezes maior nesta população.⁶²

Por fim, a diretriz Brasileira de 2021 não faz qualquer recomendação específica para esta população de pacientes, indicando apenas que o tratamento deve ser individualizado de acordo com as características do paciente.⁶³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pontos relevantes que devem ser considerados no tratamento da hipertensão arterial em afrodescendentes englobam as características fisiopatológicas, o desenvolvimento mais precoce das lesões em órgãos-alvo e maiores taxas de eventos cardiovasculares e renais. Logo além da mudança de estilo de vida e melhoria da alimentação, o tratamento combinado, provavelmente como tratamento de primeira linha, deve ser uma abordagem considerada, e os fármacos utilizados devem visar o controle pressórico e a inibição do processo inflamatório que resulta em piores desfechos.

É importante destacar que nos estudos prospectivos realizados, a representatividade da população afrodescendente foi muitas vezes insatisfatória para se chegar a uma conclusão mais robusta, e a falta de redução pressórica nas

primeiras semanas ou meses de acompanhamento foi provavelmente o fator determinante para o maior risco de acidente vascular cerebral evidenciado em alguns estudos, mas os demais desfechos cardiovasculares mostraram semelhanças com os esquemas de tratamento utilizados.

Assim, até o momento podemos inferir a partir da literatura disponível, e com base nas diretrizes internacionais

de hipertensão, que no tratamento inicial de pacientes hipertensos afrodescendentes deve ser considerado o uso de DTZ ou tiazídico-símile, ou BCC DHP, embora a instituição de combinações fixas envolvendo o uso de iECA ou BRA tem um papel importante na proteção dos órgãos alvo da doença hipertensiva, que sabidamente ocorre de forma mais precoce e mais grave nesta população.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control. Compressed mortality file: underlying cause-of-death. National Center for Health Statistics. (2016). Available at: <http://wonder.cdc.gov/mortSQL.html> (accessed September 22, 2018).
- Rahman M, Douglas JG, Wright JT Jr. Pathophysiology and treatment implications of hypertension in the African-American population. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:125-144.
- Ferdinand KC, Armani AM. The Management of Hypertension in African Americans. *Crit Pathways in Cardiol*. 2007;6: 67-71.
- Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2008;168:2138-45.
- Tanner RM, Shimbo D, Irvin MR, et al. Chronic kidney disease and incident apparent treatment resistant hypertension among blacks: Data from the Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:1117-24.
- Muntner P, Whittle J, Lynch AI, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:329-38.
- Hughes JW, Kobayashi I, Deichert NT. Ethnic differences in sleep quality accompany ethnic differences in night-time blood pressure dipping. *Am J Hypertens*. 2007;20:1104-10.
- Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, et al. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Circulation*. 1995;92:380-7.
- Din-Dzietham R, Couper D, Evans G, et al. Arterial stiffness is greater in African Americans than in whites: evidence from the Forsyth County, North Carolina, ARIC cohort. *Am J Hypertens*. 2004;17:304-13.
- Muntner P, Abdalla M, Correa A, et al. Hypertension in Blacks Unanswered Questions and Future Directions for the JHS (Jackson Heart Study) Hypertension. 2017;69(5):761-9.
- Clark D, 3rd, Colantonio LD, Min YI, et al. Population-attributable risk for cardiovascular disease associated with hypertension in black adults. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1194-202.
- Brewster LM, Seedat YK. Why do hypertensive patients of African ancestry respond better to calcium blockers and diuretics than to ACE inhibitors and β -adrenergic blockers? A systematic review. *BMC Med*. 2013;11:141.
- Zilbermint M, Hannah-Shomouni F, Streatakis CA. Genetics of Hypertension in African Americans and Others African Descent. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:1081.
- Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 2):481-90.
- Murphy JK, Alpert BS, Moes DM, et al. Race and cardiovascular reactivity. A neglected relationship. *Hypertension*. 1986;8:1075-83.
- Li R, Lyn D, Lapu-Bula R, et al. Relation of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide level, endothelial function, and blood pressure in African Americans. *Am J Hypertens*. 2004;17:560-7.
- Glyn MC, van Rooyen JM, Schutte R, et al. A comparison of the association between glomerular filtration and L-arginine status in HIV-infected and uninfected African men: the S AfrEIC study. *J Hum Hypertens*. 2013;27:557-63.
- Perregaux D, Chaudhuri A, Rao S, et al. Brachial vascular reactivity in blacks. *Hypertension*. 2000;36:866-71.
- Su YR, Rutkowski MP, Klanke CA, et al. A novel variant of the beta-subunit of the amiloride-sensitive sodium channel in African Americans. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:2543-9.
- Suthanthiran M, Li B, Song JO, et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: a novel mediator of hypertension and/or target organ damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:3479-84.
- Brewster LM, Mairuhu G, Bindraban NR, Koopmans RP, Clark JF, van Montfrans GA. Creatine kinase activity is associated with blood pressure. *Circulation*. 2006;114:2034-9.
- Brewster LM, Taherzadeh Z, Volger S, Clark JF, Wolf H, Vanbavel E, van Montfrans GA. Ethnic differences in resistance artery contractility of normotensive pregnant women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H431-6.
- Park IO, Taylor AL. Race and ethnicity in trials of antihypertensive therapy to prevent cardiovascular outcomes: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2007;5:444-52.
- Brewster LM. Creatine kinase, energy reserve, and hypertension: from bench to bedside. *Ann Transl Med*. 2018;6:292.
- Seeley A, Prynne J, Perera R, Street R, Davis D, Etyang AO. Pharmacotherapy for hypertension in Sub-Saharan Africa: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):75.
- Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2429-39.
- Clemmer JS, Pruett WA, Lirette ST. Racial and Sex Differences in the Response to First-Line Antihypertensive Therapy *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:608037.
- Greger R: Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci*. 2000;319:51-62.
- Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med*. 2003;163:525-41.
- Stepien O, Zhang Y, Zhu D, Marche P. Dual mechanism of action of amlodipine in human vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*. 2002;20:95-102.
- Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J: Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med*. 2004;141:614-27.
- Berkels R, Taubert D, Bartels H, Breitenbach T, Klaus W, Roesen R. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanisms. *Pharmacology*. 2004;70:39-45.
- Lenasi H, Kohlstedt K, Fichtlscherer B, Mulsch A, Busse R, Fleming I. Amlodipine activates the endothelial nitric oxide synthase by altering phosphorylation on Ser1177 and Thr495. *Cardiovasc Res*. 2003;59:844-53.
- He Y, Si D, Yang C, Ni L, Li B, Ding M, Yang P. The effects of amlodipine and Si(-)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):27-31.
- Desta B, Vanhoutte PM, Boulanger CM. Inhibition of the angiotensin converting enzyme by perindoprilat and release of nitric oxide. *Am J Hypertens*. 1995;8:15-65.
- Wu G, Morris SM. Arginine metab: nitric oxide beyond. *Biochem J*. 1998;336:1-17.
- Mata-Greenwood E, Chen DB. Racial differences in nitric oxide-dependent vasorelaxation. *Reprod Sci*. 2008 Jan;15(1):9-25.
- Wu J, Kraja AT, Oberman A, et al. A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. *Am J Hypertens*. 2005;18:935-42.
- Cushman WC, Eeda DJ, Perry HM Jr, et al. for the Department of Veterans affairs Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the united states. *Arch Intern Med*. 2000;160:825-31.
- Saunders, E, Smith B, DeSalvo KB, Sullivan WA. The Efficacy and Tolerability of Nebivolol in Hypertensive African American Patients. *JCH* 2007;9(11):866-875.
- Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al. Comparison of Dual Therapies for Lowering

- Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2429-39.
42. Stein CM, Lang CC, Singh I, He HB, Wood AJ. Adrenergic vasoconstriction and decreased vasodilation in blacks: additive mechanisms leading to enhanced vascular reactivity. *Hypertension.* 2000;36:945-51.
 43. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, et al. Attenuation of cyclic nucleotide-mediated smooth muscle relaxation in blacks as a cause of racial differences in vasodilator function. *Circulation.* 1999;99:90-5.
 44. Prichard BN, Cruickshank JM, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press.* 2001;10:366-86.
 45. Weber MA. The role of the new β -blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2005;18(suppl 1):169s-176s.
 46. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11:552-63.
 47. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38:199-204.
 48. Cockcroft JR, Chowienzyk PJ, Brett SE, et al. nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/no-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:1067-71.
 49. Dawes M, Brett SE, Chowienzyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:460-3.
 50. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation.* 2001;104:511-4.
 51. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38(suppl 3):s13-s16.
 52. Saunders E, Smith B, DeSalvo KB, Sullivan WA. The Efficacy and Tolerability of Nebivolol in Hypertensive African American Patients. *JCH.* 2007;9(11):866-75.
 53. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2003;92:344-8.
 54. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2006 Nov;48(5):739-51.
 55. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97.
 56. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA.* 2005;293:1595-608.
 57. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2417-28.
 58. Brewster LM, van Montfrans GA, Seedat YK. The evidence on the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension in African ancestry patients. *J Hypertens.* 2019;37:650-6.
 59. Flack John M, Sica DA, Bakris G, et al. Management of High Blood Pressure in Blacks An Update of the International Society on Hypertension in Blacks. Consensus Statement. *Hypertension.* 2010;56:780-800.
 60. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2199-269.
 61. 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(33):3021-3104.
 62. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38:982-1004.
 63. Barroso, WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3): 516-658.

HIPERTENSÃO E DIABETES: CONCEITOS ATUAIS NA TERAPÊUTICA

HYPERTENSION AND DIABETES: CURRENT CONCEPTS IN THERAPEUTICS

Luciana Neves Cosenso-Martin¹, Juan Carlos Yugar-Toledo¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM) cursa com alta prevalência na população, acometendo cerca de 9,3% da população mundial (463 milhões de indivíduos). Devido ao crescimento dos casos e envelhecimento populacional, estima-se que o número de diabéticos será superior a 628 milhões em 2045. Dados de 2013 estimam que 6,2% da população brasileira acima dos 18 anos de idade tenham diabetes. Rápida urbanização, transição epidemiológica, fator nutricional, estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional são fatores associados ao aumento da prevalência. Geralmente, ao tempo do diagnóstico do DM, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está presente em 50% dos diabéticos. O artigo discute aspectos relacionados à fisiopatogenia do diabetes e hipertensão, as metas de pressão arterial e as principais abordagens terapêuticas no tratamento da hipertensão arterial no paciente diabético, de acordo com as diretrizes mais recentes.

Descritores: Hipertensão; Diabetes; Pressão Arterial; Tratamento; Anti-Hipertensivos.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes mellitus presents high prevalence in the population, responding for about 9.3% in the world population (463 million individuals). Due to cases increase and aging, it is estimated that the number of diabetic subjects will be higher than 628 million in 2045. Data of 2013 show that 6.2% of Brazilian population higher 18 years-old have diabetes. Fast urbanization, epidemiological transition, nutritional factor, physical inactivity, overweight, population growth and aging are factors associated to increase of prevalence. Generally, when of diabetes diagnosis, hypertension is present in 50% of diabetic individuals. The article discusses aspects of pathophysiology of hypertension and diabetes, the targets of blood pressure and the principal therapeutic approaches of treatment of hypertension in the diabetic patient, in according to recenter guidelines.

Keywords: Hypertension; Diabetes; Blood Pressure; Treatment; Antihypertensive Drugs.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM) apresenta alta prevalência na população mundial e brasileira. Em 2017, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) estimou que 8,8% da população mundial na faixa etária de 20 a 79 anos de idade (aproximadamente 425 milhões de pessoas) tinham diabetes.¹ Se a tendência atual persistir, projeta-se que o número de indivíduos com diabetes seja superior a 628 milhões em 2045.¹ Atualmente, existem mais do que 463 milhões de adultos com diabetes em todo o mundo, com uma taxa de prevalência global de 9,3%. Cerca de metade dos indivíduos diabéticos não são diagnosticados.² Estima-se que cerca de 29 milhões de norte-americanos tenham DM, correspondendo a 9,3% da população, segundo dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Cerca de 27,8% ou 8,1 milhões de indivíduos são subdiagnosticados.³ Dados de 2013 estimaram que 6,2% da população brasileira acima dos 18 anos de idade referiam diagnóstico médico de diabetes.⁴ Cerca de 79% dos casos vivem em países em

desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.¹

Em 2010, DM era a 7ª causa de óbito.³ A taxa de mortalidade de DM é 150% maior nos indivíduos diabéticos do que em não diabéticos, pois a doença cardiovascular (DCV) associada à presença de DM representa um elevado custo para saúde pública e é a principal causa de morbidade e mortalidade. O custo total de diabetes gira em torno de 245 bilhões de dólares (dados de 2012). O custo financeiro é 2,3 vezes maior nos diabéticos e os custos indiretos se relacionam à morte prematura e incapacidade física.³

O aumento da prevalência de diabetes está associado a diversos fatores, tais como, rápida urbanização, transição epidemiológica, fator nutricional, estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e a maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes.⁵ Comumente, ao tempo do diagnóstico do DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS) está presente em 50% dos diabéticos. Dados da IDF de 2017 calcularam que 71% dos diabéticos

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

Correspondência: Prof. Dr. José Fernando Vilela-Martin. Av Brig Faria Lima 5416 – CEP: 15090-000, São José do Rio Preto, SP, Brasil. vilelamartin@uol.com.br
http://dx.doi.org/10.4770/1519-7522/20212803213-18

usavam anti-hipertensivos ou apresentavam pressão arterial > 140/90 mmHg.³ Assim, *screening* para HAS deveria ser realizado em todas as consultas médicas, adotando-se uma técnica padronizada para medida da pressão arterial (PA) e seguindo os *guidelines* para o melhor tratamento da HAS.⁶

O risco de DCV aumenta independentemente na presença de DM, HAS, obesidade, dislipidemia, tabagismo, inatividade física, senilidade, microalbuminúria, história familiar de DCV prematura e síndrome metabólica (SdM). Portanto, diante do diagnóstico de SdM, existe maior risco para DCV, tornando as medidas de mudança do estilo de vida e de modificação dos fatores de risco (FR) muito importantes para melhorar desfechos cerebrovasculares, cardiovasculares e renais.⁷

FISIOPATOLOGIA

Existem vários mecanismos que relacionam obesidade, DM e hipertensão. Entre eles, a resistência à insulina é um importante fator subjacente envolvido na patogênese da SdM. A insulina elevada promove angiogênese, hipertrofia vascular e aumento na reabsorção renal de sódio. Assim, a sinalização da insulina estará prejudicada e comprometerá o relaxamento cardíaco e a vasodilatação por meio das vias de sinalização metabólica.⁸⁻¹⁰ A elevação e ação inadequada da insulina levam à produção de endotelina-1 e outros vasoconstritores. Desta forma, em um estado de resistência à insulina, há anormalidades desadaptativas na função vascular, rigidez, hipertrofia, fibrose e remodelação. Em condições de hiperinsulinemia, ocorre também ativação do sistema nervoso simpático (SNS), decorrente da resistência à insulina e da hiperleptinemia, situações que elevam a PA.⁹ A insulina também causa um aumento na reabsorção renal de sódio, que contribui para a rigidez vascular e hipertensão.¹¹

Por outro lado, o aumento do tecido adiposo visceral é muito importante no desenvolvimento de DM e HAS, pois se associa com produção aumentada de moléculas bioativas, citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (ERO), que levam à ativação do SNS, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de HAS.⁸ O aumento do tecido adiposo visceral leva à ativação do SRAA por vários mecanismos. Há superexpressão de angiotensinogênio em grandes adipócitos brancos inflamados e produção aumentada tanto de angiotensinogênio quanto de angiotensina II no tecido adiposo. A angiotensina II ativa o receptor AT1 no tecido vascular, que é sensível à insulina, causando maior disfunção endotelial e resistência à insulina, aumentando as respostas inflamatórias proliferativas e vasculares, reduzindo a sinalização da insulina e aumentando a produção de ERO. Os níveis elevados de ERO nos tecidos resultam na destruição do óxido nítrico (NO), comprometendo a vasodilatação mediada pelo NO, favorecendo elevação da PA. O tecido adiposo também produz um fator lipossolúvel e a proteína 1 relacionada ao fator de necrose tumoral C1q do complemento, que pode levar ao aumento da produção de aldosterona a partir da glomerulosa da adrenal,⁹ ativando os receptores mineralocorticoides no rim e resultando em aumento da reabsorção de sódio nos túbulos renais distal e coletor e, conseqüentemente, aumento do volume plasmático,

situações que elevam a PA. A sinalização da aldosterona por meio de receptores mineralocorticoides vasculares também contribui para a HAS, pois está envolvida no relaxamento vascular mediado pelo endotélio.⁹⁻¹⁴

METAS DA PRESSÃO ARTERIAL NO INDIVÍDUO DIABÉTICO

Inicialmente, a importância do diagnóstico e do tratamento da HAS no paciente diabético foi demonstrado no estudo “Hypertension in Diabetes Study” (HDS) de 1998.¹⁵ Até então, havia pouca evidência relacionando desfechos clínicos em diabéticos tratados para HAS. Posteriormente, muitos estudos em grande escala investigaram o papel do controle da PA e dos desfechos cardiovasculares desde a publicação do estudo HDS. Alguns mostraram os benefícios da redução intensiva da PA na redução do risco de DCV, enquanto outros observaram que o manejo agressivo da PA poderia carrear riscos.

Um braço do estudo UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) avaliou se o tratamento intensivo da PA (PA <150/85 mmHg) *versus* tratamento não intensivo (PA <180/105 mmHg) melhoraria desfechos clínicos em hipertensos diabéticos. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de cerca de 8,4 anos. O grupo de tratamento intensivo alcançou PA de 144/82 mmHg e o grupo de tratamento não intensivo a média de PA foi 154/87 mmHg. O controle mais agressivo da PA se associou com significativa redução na mortalidade relacionada ao DM, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e doença microvascular (retinopatia).¹⁶ Estes resultados estimularam mais estudos clínicos de larga escala desenhados para melhorar o tratamento da HAS em indivíduos diabéticos. O estudo Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe), que teve como alvo reduzir a PA, principalmente a PA sistólica (PAS), apresentou uma queda de 23 mmHg no grupo de tratamento ativo *versus* placebo e, ao final, redução na taxa de AVC em 42% e de eventos CV em 31%, tanto em indivíduos diabéticos quanto em não diabéticos.¹⁷ O estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment) mostrou que reduzir a PA diastólica (PAD) para <80 mmHg se associou à redução de 51% e 24% nos eventos CV maiores quando comparada com a PAD <90 e 85 mmHg, respectivamente.¹⁸ O estudo ABCD (Controle Apropriado da Pressão Arterial no Diabetes) foi projetado para tratar diabéticos hipertensos e diabéticos com PA normal alta, com o objetivo de atingir PAS < 130 mmHg. A média de PA no grupo de hipertensos foi de 132 mmHg, fato que se associou à redução da mortalidade total. O grupo com PA normal alta obteve PAS de 128 mmHg e redução na incidência de AVC e da progressão de nefropatia.¹⁹ O estudo “Action in Diabetes and Vascular disease, PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation” (ADVANCE) envolveu a combinação de perindopril / indapamida em dose fixa adicionada à terapia padrão existente. O estudo foi realizado em mais de 11.000 pacientes com DM e mostrou que diminuição de 5,6 mmHg na PAS e 2,2 mmHg na PAD em comparação ao placebo, cursou com redução do risco de 8% para eventos macrovasculares, 9% para eventos microvasculares e 18% para morte por DCV.^{20,21}

Na época, tendo em vista estes estudos, o 8º Joint National Committee recomendou meta de PA < 140/90 mmHg e os *guidelines* da American Diabetes Association (ADA) preconizaram meta de PA < 140/80 mmHg na população portadora

de diabetes.^{22,23} Adicionalmente, a ADA observou que metas de PA sistólica <130 mmHg poderiam ser apropriadas para indivíduos mais jovens, se pudessem ser alcançadas sem número excessivo de fármacos.

No entanto, outros estudos que investigaram se menores alvo de PA cursariam com menor risco de DCV mostraram resultados controversos. O estudo observacional INVEST (The International Verapamil SR – Trandolapril) realizado em indivíduos de alto risco CV, mostrou que o grupo com PAS <130 mmHg apresentou elevação marginal da mortalidade por todas as causas comparado ao grupo com PA alvo 130–139 mmHg. Além disso, PAS <110 mmHg se associou com significativo aumento na mortalidade por todas as causas (risco 118% maior).²⁴ O estudo ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) demonstrou redução do risco CV com o tratamento se a PA basal fosse >140 mmHg.²⁵ Se a PA basal fosse ≤ 130 mmHg, a redução do risco CV era menor, exceto para AVC que continuou a mostrar benefícios para menores alvo de PA. O estudo VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial),²⁶ bem como o ONTARGET, demonstraram maior risco de infarto do miocárdio e eventos CV com baixa PAD, especialmente <70 mmHg. Assim, estes dados sugeriram a possibilidade da existência de uma curva em J elevar o risco CV em indivíduos com DM e HAS. O estudo ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) avaliou pacientes em dois grupos de controle da PAS, tratamento intensivo (<120 mmHg) versus padrão (<140 mmHg). O grupo de tratamento intensivo alcançou PA de 119/64 mmHg e o grupo padrão 133/70 mmHg. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação aos eventos CV, exceto redução na incidência de AVC no grupo de tratamento intensivo. Todavia, o grupo de tratamento intensivo se associou a maior risco de eventos adversos (hipotensão, bradicardia, hipercalemia e piora da função renal).²⁷

RECOMENDAÇÕES DE ACORDO COM AS DIRETRIZES DE HIPERTENSÃO

A elevação da PA é uma característica comum nos indivíduos com diabetes. Além disso, hipertensão mascarada e descenso noturno atenuado da PA fazem parte da caracterização de indivíduos diabéticos.²⁸ Assim, a realização da monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas em indivíduos aparentemente normotensos com diabetes pode ser um procedimento diagnóstico útil. No indivíduo hipertenso diabético, a prevenção da morbidade e da mortalidade podem ser obtidas com o controle da glicemia, da PA e com a redução de outros fatores de risco CV.²⁹ Evidências clínicas apoiam os benefícios da redução da PA em indivíduos com diabetes com a finalidade de reduzir as complicações macro e microvasculares, bem como reduzir a mortalidade. Manter a PA controlada é essencial para a proteção renal, por reduzir a albuminúria, e importante para diminuir o risco de AVC e de hipertrofia ventricular esquerda (HVE).^{30,31}

Ao se considerar o tratamento para HAS, é importante excluir hipotensão postural significativa que pode ser acentuada em pessoas com DM, devido à neuropatia autonômica. Hipertensão ocorre em 40% dos pacientes diabéticos recentemente diagnosticados e cerca de 50% dos DM apresentam a probabilidade de desenvolverem HAS antes do aparecimento de albuminúria.³² Por se tratar de população de muito alto risco CV, a avaliação da excreção de albumina na urina, dos níveis séricos de creatinina, do fundo de olho e da presença de desbalanço autonômico deverá fazer parte da investigação.^{23,33} A Tabela 1 mostra sumário sobre tratamento farmacológico e metas de PA de quatro principais diretrizes sobre hipertensão publicadas nos últimos 04 anos.

Tabela 1. Informações sobre tratamento farmacológico e metas de pressão arterial de quatro diretrizes de hipertensão.

	AHA/ACC 2017 ³⁴	ESH 2018 ⁴⁰	Brasileira 2020 ³³	ISH 2020 ⁵²
Início do tratamento farmacológico	• PA ≥ 130/80	• PA ≥ 140/90	• PA ≥ 140/90	• PA ≥ 140/90
Meta PA	• PA < 130/80	• PAS = 130 mmHg • PAS < 130 mmHg, se tolerada, mas não < 120 mmHg • ≥ 65 anos → PAS 130 a 139 mmHg • PAD < 80 mmHg, mas não < 70 mmHg	• PA < 130/80 mmHg • Evitar PA < 120/70 mmHg	• PA < 130/80 mmHg • PA < 140/80 mmHg em idosos
Tratamento anti-hipertensivo	• D, IECA, BRA e BCC	• Combinação BSRA + BCC ou D	• BSRA, na presença de LOA Combinação BSRA + BCC ou D	• Combinação BSRA + BCC ou D
Observações	• IECA ou BRA, quando albuminúria	• Antidiabéticos (ISGLT2)		• Estatinas (prevenção primária) se LDL-c > 70 mg/dL e LOA • Estatinas (prevenção primária) se LDL-c > 100 mg/dL sem LOA • Antidiabéticos
Contra-indicação		IECA + BRA		

AHA: American Heart Association; ESH: European Society of Hypertension; ISH: International Society of Hypertension. PA: Pressão Arterial; D: diuréticos (tiazídicos); IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BSRA: bloqueadores do sistema renina angiotensina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LOA: lesão de órgão-alvo; ISGLT2: inibidores seletivos do cotransportador 2 de sódio e glicose.

Diretriz Americana de Hipertensão ³⁴

De acordo com a diretriz americana de hipertensão, a meta de PA para hipertensos diabéticos deve ser < 130/80 mmHg. Em adultos com DM e HAS, todas as classes farmacológicas de primeira linha de anti-hipertensivos [diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1 (BRA) e bloqueadores de canais de cálcio (BCC)] são úteis e eficazes.³⁵⁻³⁷ O início do tratamento anti-hipertensivo com um único medicamento é razoável em adultos com HAS em estágio 1 que tenham meta de PA <130/80 mmHg, devendo-se fazer titulação da dosagem e adição sequencial de outros agentes para alcançar a meta de PA.

O início da terapia com duas classes diferentes de anti-hipertensivos de primeira linha, como agentes separados ou em uma combinação de dose fixa, é recomendado em adultos com hipertensão estágio 2 e uma média de PA mais de 20/10 mmHg acima da meta de PA. Em adultos com DM e HAS, IECA ou BRA podem ser considerados na presença de albuminúria.^{38,39}

Diretriz Europeia de Hipertensão ⁴⁰

Recomenda o início do tratamento anti-hipertensivo quando a PA de consultório for > 140/90 mmHg. Os guidelines enfatizam que a meta da PAS de consultório seja 130 mmHg ou menor, se tolerada, principalmente por causa dos benefícios na prevenção do AVC.⁴¹ Em idosos >65 anos, a PAS deve estar entre 130–140 mmHg. PAS não deveria ser < 120 mmHg e PAD poderia ser < 80 mmHg, mas não menor 70 mmHg. A proteção CV será maior se houver menor variabilidade pressórica entre as consultas.

Juntamente com as modificações no estilo de vida, o tratamento deve ser iniciado com uma combinação de dois medicamentos: IECA ou BRA associado a BCC ou diurético tiazídico ou “like-tiazídico” e o tratamento deve ser escalonado de acordo com o algoritmo de tratamento. A estratégia do uso de IECA ou BRA se justifica porque ambos reduzem albuminúria e reduzem o aparecimento ou progressão da nefropatia diabética de forma mais eficaz do que outras classes de fármacos.⁴² A combinação de IECA com um BRA é contra-indicada porque pode ser acompanhada por maior risco de eventos adversos renais.⁴³⁻⁴⁵ Estudos recentes mostraram que alguns agentes antidiabéticos (os inibidores seletivos do co-transportador 2 de glicose e sódio no rim) podem reduzir PA de consultório e ambulatorial,^{46,47}

em associação ao tratamento anti-hipertensivo, resultando em um melhor controle da PA e reduzindo a progressão da doença renal crônica.^{48,49}

Diretriz Brasileira de Hipertensão 2020 ³³

Recomenda que o tratamento anti-hipertensivo de diabéticos hipertensos deve ser iniciado quando PA for > 140/90 mmHg, com alvo de PA < 130/80 mmHg. A recomendação da diretriz se baseia em estudos anteriormente publicados. Em uma metanálise com pacientes diabéticos, PAS entre 131 a 135 mmHg reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, enquanto um controle mais intensivo da PAS ≤ 130 mmHg se associou a maior redução de AVC.⁵⁰ Outra metanálise mostrou redução significativa de mortalidade quando a PAS = 138 mmHg e diminuição significativa de AVC com média de PAS de 122 mmHg.⁵¹

De forma geral, as diretrizes evidenciam que para se alcançar menor nível de PAS, um maior número de anti-hipertensivos é necessário, fato que aumenta o risco de efeitos adversos graves.²⁷ Na prática clínica, as metas de PA podem variar entre os hipertensos diabéticos, devendo-se levar em consideração a idade e a presença de lesões orgânicas.

MEDICAMENTOS PARA DIABETES: EFEITOS NA PRESSÃO ARTERIAL E NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Alguns hipoglicemiantes usados para tratar DM não apresentam efeito na PA; porém, outros têm efeitos na redução da PA. A tabela 2 mostra alguns grupos de hipoglicemiantes e seus efeitos sobre fatores de risco cardiovascular e sobre desfechos cardiovasculares principais.^{14,53-59}

Tabela 2. Efeitos dos hipoglicemiantes nos fatores de risco cardiovascular e nos desfechos cardiovasculares.

Hipoglicemiantes	PA	Peso	Dislipidemia	Desfechos CV
Metformina	—	—/↓	↓	↓
Sulfoniluréias	—	↑	↓	—
Tiazolidinedionas	↓	↑	↓	↓ (Pioglitazona)*
Inibidores DPP-4	↓	—	—	—
Agonistas dos Receptores GLP-1	↓↓	↓	↓	↓
Inibidores SGLT2	↓	↓	—	↓

DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: Glucagon like peptide-1; SGLT 2: Sodium glucose cotransporter 2 - = neutro; ↓ = reduz; ↑ = aumenta. * Prevenção secundária.

REFERÊNCIAS

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
- Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro; 2014. 180 p.
- SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019.
- American Diabetes Association. Chapter 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S49–57. doi: 10.2337/dc15-S011.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011–2012. *NCHS data brief*, no 131. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2013.
- Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):903–17. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.004.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150 (11):776–83. doi: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00005.

10. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):103–22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
11. Frontoni S, Solini A, Fioretto P, et al. Italian Society of Diabetology (SID)-Study Group on Diabetes, Hypertension and the Kidney. The ideal blood pressure target to prevent cardiovascular disease in type 2 diabetes: a neutral view point. *Nutr Metab Cardiovas Dis*. 2014;24(6):577–84. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.004.
12. Katayama S, Hatano M, Issiki M. Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertens Res*. 2018;41:213–229. doi: <https://doi.org/10.1038/s41440-017-0001-5>.
13. DeMarco VG, Habibi J, Jia G, et al. Low-dose mineralocorticoid receptor blockade prevents western diet-induced arterial stiffening in female mice. *Hypertension*. 2015;66(1):99–107. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05674.
14. Khangura D, Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Treatment of hypertension in diabetes: a contemporary approach with a focus on improving cardiovascular outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016;11(1):41–50. doi: 10.1586/17446651.2016.1130620.
15. Williams B. The hypertension in diabetes study (HDS): a catalyst for change. *Diabet Med*. 2008;25(Suppl. 2):13–19. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02506.x.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703–13. Erratum in: *BMJ* 1999 Jan 2;318(7175):29.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–64. doi: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755–62. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
19. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The Effect of Nisoldipine as Compared with Enalapril on Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes and Hypertension. *N Engl J Med* 1998;338(10):645–52. doi: 10.1056/NEJM199803053381003.
20. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
21. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32(11):2068–74. doi: 10.2337/dc09-0959.
22. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): S5–S13. doi: 10.2337/dc14-S005.
23. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(17):1809. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
24. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al., for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805–16. doi: 10.1001/jama.290.21.2805.
25. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.
26. Duckworth W, Abirra C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
27. ACCORD study group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
28. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(7):1258–64. doi: 10.1007/s00125-009-1369-9.
29. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111–34. doi: 10.2337/dc20-S010.
30. Toklu B, Bangalore S. Blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes improves cardiovascular events including mortality, but more intensive lowering to systolic blood pressure less than 130 mm Hg is associated with further reduction in stroke and albuminuria without further reduction in cardiac events. *Evid Based Med*. 2015;20(5):183–4. doi: 10.1136/ebmed-2015-110197.
31. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Diabetes Mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2015;66(6):1123–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06236.
32. Hypertension in Diabetes Study (HDS): 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993;11(3):309–17. doi: 10.1097/00004872-199303000-00012.
33. Sebba Barroso WK, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020 *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):516–658. doi:10.36660/abc.20201238.
34. 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. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
35. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603–15. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
36. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410–9. doi: 10.1001/archinte.165.12.1410.
37. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1401–9. doi: 10.1001/archinte.165.12.1401.
38. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9982):2047–56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4.
39. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208–19. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6.
40. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
41. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(5):922–44. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276.
43. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547–53. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
44. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204–13. doi: 10.1056/NEJMoa1208799.
45. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892–1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.

47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
48. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
49. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension*. 2016;68(6):1355–64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07703.
50. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123(24):2799–2810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.
51. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603–15. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
52. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
53. Minze MG, Will KJ, Terrell BT, Black RL, Irons BK. Benefits of SGLT2 Inhibitors Beyond Glycemic Control - A Focus on Metabolic, Cardiovascular and Renal Outcomes. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(6):509–517. doi: 10.2174/1573399813666170816142351.
54. Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang BM, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(49):e18245. doi: 10.1097/MD.00000000000018245
55. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab Endocrinol*. 2019;7(10):776–85. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
56. Zelner TA, Wiviott SD, Raz T, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
57. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. A Meta-analysis. *JAMA. Cardiol*. 2021;6(2):148–158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
58. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:45. doi: 10.1186/s13098-020-00551-1.
59. Perdigoto AL, Young LH, Inzucchi SE. Pioglitazone and cardiovascular risk reduction: time for a second look? *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(2):55–61. doi: 10.1097/XCE.0000000000000110

MANEJO DO HIPERTENSO COM FIBRILAÇÃO ATRIAL. O QUE MUDOU NA PRÁTICA MÉDICA?

HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION: RECENT ADVANCES

Juliana Filgueiras Medeiros¹, Cristiano de Oliveira Dietrich², Rafael Thiesen Magliari⁶, Fábio Martins Nardo Botelho³, Lucas Hollanda Oliveira⁴, Christian Moreno Luize⁴, Ricardo Sobral⁴, Alberto Borga Medeiros⁵, Angelo Amato Vicenzo de Paola⁶, Fernando Focaccia Póvoa⁶, Cláudio Cirenza⁶

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica. Estima-se que 1 a 2% da população mundial seja acometida dessa arritmia e ainda se reconhece que este número está subestimado, dado que até um terço dos pacientes com FA são assintomáticos. Além dos fatores de risco clássicos como diabetes, doença valvar, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, obesidade e apneia obstrutiva do sono, a hipertensão tem um papel muito impactante no surgimento da FA pela sua alta prevalência, com isso sendo o fator de risco mais comum para o desenvolvimento de FA. O manejo adequado da HA é importante para prevenção da FA, controle do ritmo, insuficiência cardíaca e prevenção do acidente vascular cerebral (AVC). O tratamento deve ser integrado por equipe multidisciplinar, individualizando caso a caso, estando sujeito a mudanças ao longo do tempo, com o desenvolvimento de novos fatores de risco, sintomas, progressão da doença e com advento de novos tratamentos. Algumas drogas, tais como os BRAs e iECA parecem apresentar mecanismos específicos de atuação na redução do risco de arritmias. A ablação por cateter pode ser a estratégia mais eficaz para manutenção do ritmo sinusal, em paciente sintomáticos. O objetivo dessa revisão é resumir os dados atuais referente ao manejo do paciente hipertenso com fibrilação atrial.

Descritores: Fibrilação Atrial; Hipertensão Arterial; Anticoagulação.

ABSTRACT

Worldwide, AF is the most common sustained cardiac arrhythmia in adults. The currently estimated prevalence and incidence in the world are rising, owing to extended longevity and increased survival with chronic diseases. This multifactorial arrhythmia is intertwined with common concomitant cardiovascular diseases, which share classical cardiovascular risk factors, including hypertension, diabetes mellitus, heart failure (HF), coronary artery disease (CAD), chronic kidney disease (CKD), obesity, and obstructive sleep apnoea (OSA). The most common risk factor for AF in the general population is hypertension, and in these patients, left ventricular hypertrophy followed by left atrial enlargement creates the anatomical substrate for AF. Adequate management of hypertension is important for AF prevention, rhythm control, heart failure, and stroke prevention. Integrated management of AF patients requires a coordinated and agreed patient-individualized care pathway to deliver optimized treatment by an interdisciplinary team. The effect of some anti-hypertensives, such as RAAS Inhibitors seems to be superior to other antihypertensive treatment to prevent AF recurrences in hypertensive patients with paroxysmal AF beyond the BP reduction. Guidelines suggest a more prominent role for radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation (AF), including its use as first-line therapy in recurrent symptomatic paroxysmal or persistent AF in whom a rhythm control strategy is chosen. The objective of this review is to summarize current data on the hypertension in relation to AF, their management, and ongoing research in the field.

Keywords: Atrial Fibrillation; Hypertension; Anticoagulation.

1. Serviço de Eletrofisiologia da Angiocorpore – Santos, SP, Brasil.
2. Serviço de Eletrofisiologia do Instituto de Fibrilação atrial do Hospital Moriah, São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital do Coração do Brasil, Brasília, DF, Brasil.
4. Hospital São Rafael, Salvador, BA, Brasil.
5. Hospital Beneficência Portuguesa de Santos/Angiocorpore, Santos, SP, Brasil.
6. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Av. Conselheiro Nébias 754 sala 2304, CEP 11045-002, Boqueirão – Santos (Clínica Ritmocardiosantos). ritmocardiosantos@gmail.com
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803219-27

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica.¹⁻³ Estima-se que 1-2% da população mundial seja acometida pela arritmia apesar de ainda subestimada, já que até um terço dos pacientes são assintomáticos. No Brasil, a prevalência de FA é de 1,5%.⁴

Existe uma clara tendência no aumento da incidência de FA com o passar dos anos e com envelhecimento da população.⁵⁻⁸ Além disso, é reconhecido que vários fatores, tais como hipertensão, diabetes, doença valvar, infarto do miocárdio, obesidade, apneia obstrutiva do sono e insuficiência cardíaca contribuem para aumentar o número de casos de FA. Krahan et al. avaliaram em um estudo longitudinal, 3983 homens por 44 anos, demonstrando que a hipertensão arterial (HA) aumentou o risco de desenvolver FA em 1,42 vezes.⁸ Embora este seja um aumento relativamente pequeno, a alta prevalência de HA e o desenvolvimento de doença cardíaca hipertensiva tornam os níveis anormais de pressão arterial como o principal fator de risco para FA.⁶ Pacientes hipertensos têm 1,7 vezes maior chance de desenvolver FA quando comparado a indivíduos normotensos e 1 em cada 6 casos de FA são atribuídos à HA.^{6,8-9} No Brasil, a HA acomete 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV).¹⁰

A HA tem impacto na patogênese, tratamento e prognóstico da FA. Os seguintes mecanismos são atribuídos ao desenvolvimento de FA em pacientes hipertensos: hipertrofia ventricular esquerda (HVE), aumento do tamanho do átrio esquerdo, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ativação do sistema nervoso simpático (SNS),

anormalidades elétricas e isquemia microvascular. A presença de HVE e FA aumenta em 3-4 vezes o risco de morte súbita, como demonstrado em análise secundária do estudo LIFE.¹¹

O adequado controle da HA é importante para evitar FA, insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral (AVC), além da manutenção do ritmo sinusal. Atualmente, o tratamento da FA deve ser multidisciplinar, individualizando caso a caso, enfatizando possíveis mudanças ao longo do tempo com aparecimento de novos fatores de risco, sintomas e progressão da doença.¹² O objetivo dessa revisão é resumir os dados atuais referente ao manejo do paciente hipertenso com FA.

MECANISMOS DE FIBRILAÇÃO ATRIAL RELACIONADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL

A fisiopatologia da FA ainda não é totalmente compreendida, mas provavelmente está relacionada a diferentes mecanismos diferentes que culminam no surgimento da arritmia. A HA, doenças cardiovasculares e condições inflamatórias são fatores de risco para o seu desenvolvimento.¹³ Independente da causa subjacente, a formação do substrato anatômico secundário a alterações estruturais e funcionais dos átrios podem impactar na função elétrica levando a uma condição reconhecida como miopatia atrial. (Figura 1).

Alguns autores advogam a teoria de que a FA talvez seja um mero marcador de risco da miopatia atrial, baseado em dados de estudos que questionam a relação causal entre a arritmia e eventos tromboembólicos.^{14,15} Estados pró-inflamatórios como diabetes, espondilite anquilosante, obesidade e esclerose sistêmica, dentre outras, atuam

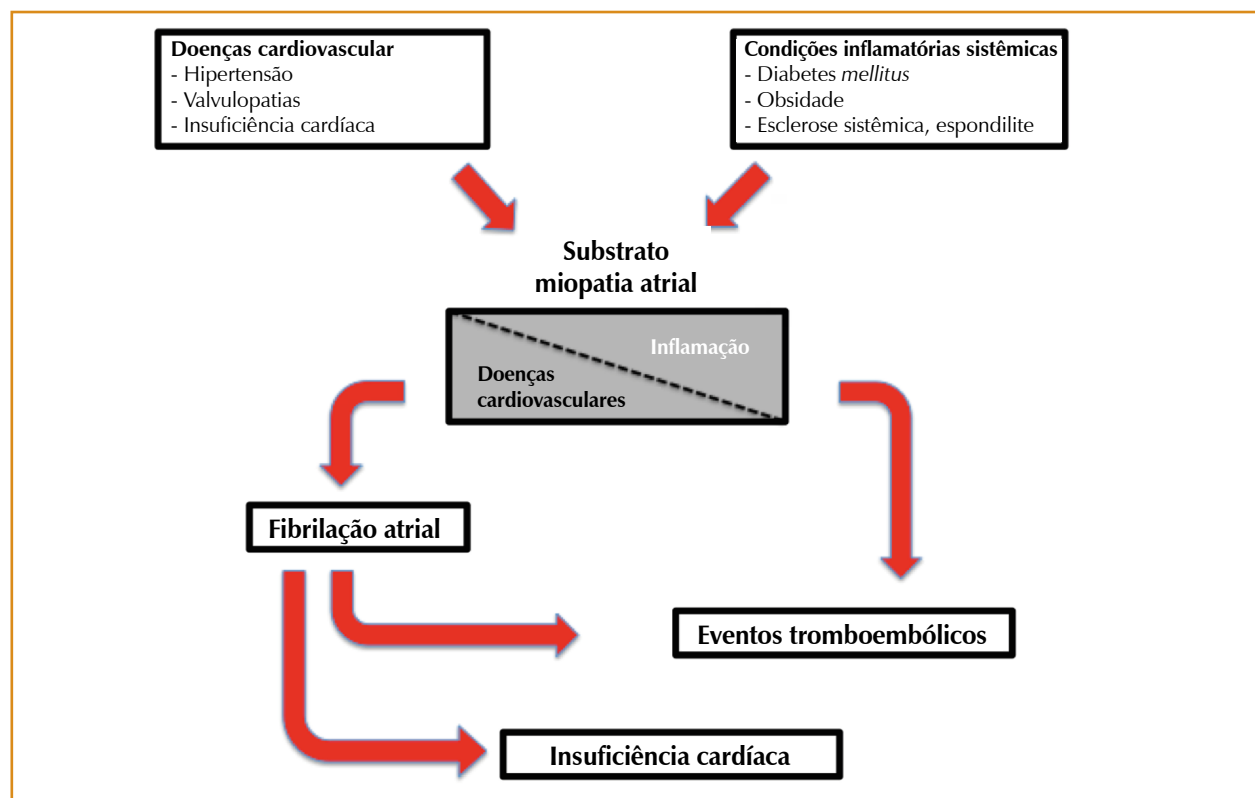


Figura 1. Racional para formação do substrato atrial (miopatia atrial).

através de uma via comum, levando a lesões na microcirculação coronária (culminando em fibrose atrial), ou ainda na promoção de alterações funcionais na gordura epicárdica. Esse comportamento anormal seria traduzido pela secreção de fatores pró-inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 1- β e 6 que atuam de forma parácrina no átrio, levando à fibrose.

O desenvolvimento e progressão do substrato anatómico através da deposição de fibrose altera a arquitetura atrial, gerando um ciclo vicioso em que o aumento do substrato é acompanhado pelo desenvolvimento de mais arritmia, ao passo que a arritmia perpetua o substrato, criando a máxima de que “fibrilação atrial gera fibrilação atrial”.^{16,17} Os mecanismos que levam a fibrose atrial são complexos e refletem um processo adaptativo a estímulos mecânicos, químicos e elétricos levando à formação e redistribuição das fibras de tecido conectivo, alterando a geometria atrial. Os fibroblastos cardíacos têm papel central na formação da matriz extracelular e de modo oposto ao que acontece no coração saudável, em condições patológicas, há aumento na produção destas células através da sua diferenciação a partir de várias outras linhagens, incluindo monócitos, células endoteliais e células progenitoras circulantes da medula óssea.¹⁸ Esta diferenciação celular forma os miofibroblastos, um fenótipo com maior capacidade proliferativa, de síntese de matriz extracelular e citocinas pró-inflamatórias; além de maior responsividade a estímulos pró-inflamatórios e pró-fibróticos.¹⁷ Fatores de crescimento, citocinas e hormônios, bem como o estresse mecânico e hipóxia modulam a formação da matriz extracelular e a atividade do fibroblasto, determinando sua expressão gênica diferenciação e a quantidade de síntese do colágeno.¹⁹ De fato, o fibroblasto cardíaco exibe diferentes fenótipos à depender do micro ambiente circundante.²⁰

A angiotensina II e o fator transformador de crescimento Beta 1 (TGF- β 1) são os mais potentes moduladores da síntese de colágeno pelos fibroblastos cardíacos.²¹ Os efeitos pró-fibróticos da angiotensina II são amplamente mediados pelo TGF- β 1, que ao ligar-se ao receptor extracelular desencadeia uma cascata de reações de fosforilação ativando o complexo *Smad* que por sua vez transloca-se para o núcleo de células alvo, regulando a expressão de genes envolvidos na fibrogênese.^{17,22} A angiotensina II não é capaz de induzir hipertrofia e fibrose miocárdica na ausência de TGF- β 1, porém ela promove a síntese deste fator que por sua vez estimula a expressão do receptor tipo 1 de angiotensina II, amplificando seu efeito.¹⁶ Em conjunto com a aldosterona a angiotensina II promove estresse oxidativo e inflamação através da ativação do fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida oxidase (NADPH).²³

O sistema nervoso autônomo interfere no surgimento da FA através de uma extensa rede de fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas que acumulam informações dos barorreceptores localizados nos rins, grandes artérias e no próprio coração. Influxos simpáticos ou parassimpáticos são gatilhos para o início de arritmias: a ativação simpática via receptores β 1-adrenérgicos acarreta aumento do cálcio intracelular através dos canais de cálcio tipo-L e também pela liberação do íon pelo retículo sarcoplasmático via receptores rianodínicos. O cálcio excedente é removido de maneira ativa pela bomba sódio-cálcio através da troca de 3 íons sódio por 1 íon cálcio

gerando uma corrente elétrica responsável pelo surgimento dos pós potenciais tardios. Os efeitos parassimpáticos decorrem da ativação dos receptores muscarínicos que por sua vez promovem a inibição dos canais de cálcio tipo-L e a ativação da corrente de potássio dependente da acetilcolina, levando à redução da duração do potencial de ação e encurtamento refratário da célula atrial.²⁴

A hipertensão arterial além do seu efeito simpatomimético, ativa de forma persistente o eixo renina-angiotensina-aldosterona, levando a alterações estruturais nos leitos vascular e miocárdico, incluindo vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia e fibrose.²⁵ A hipertrofia ventricular esquerda e a alteração diastólica causada pela hipertensão, associadas à perda da complacência arterial pelo envelhecimento e doença hipertensiva, levam a um aumento das pressões de enchimento ventricular com consequente sobrecarga retrógrada, dilatação e estresse mecânico do átrio esquerdo. A soma dessas alterações comuns tanto à FA como à HA, perpetuam a proliferação do substrato e manutenção dos episódios fibrilatórios.²⁶

MANEJO INTEGRADO DO PACIENTE COM FA

O tratamento integrado do paciente com FA deve ser realizado por equipe multidisciplinar estruturada,¹² incluindo profissionais de saúde, paciente, familiares e/ou cuidadores. O médico deverá informar ao paciente as vantagens/limitações, além dos riscos e benefícios a serem considerados a despeito do tratamento proposto.

A diretriz europeia publicada recentemente sugere a sistematização do tratamento da FA através do “CC to ABC” (Figura 2), traçando uma abordagem sistematizada com foco na sintomatologia e prevenção de danos causados pela FA.¹²

Após confirmar diagnóstico de FA, avalia-se:

1. Risco de AVC, utilizando o escore de CHA₂DS₂VASc.
2. Sintomas, utilizando o escore de EHRA.
3. Carga da FA através de anamnese e duração.
4. Substrato (remodelamento atrial), conforme exames.

O próximo passo é tratamento através da anticoagulação, manutenção do ritmo sinusal e controle de fatores de risco e/ou doenças cardiovasculares associadas.

Quando comparado com os cuidados habituais, a implementação da abordagem “ABC” foi associada a menor risco de morte por todas as causas, desfecho composto de AVC/sangramento maior/morte cardiovascular e primeira hospitalização,²⁷ menores taxas de eventos cardiovasculares^{28,29} e menores custos relacionados a doença.³⁰ No ensaio clínico randomizado prospectivo mFA-II, o desfecho composto foi significativamente reduzido com a implantação da abordagem quando comparado com cuidados habituais.³¹

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO E CONTROLE DE FATORES DE RISCO

Várias doenças cardiovasculares e fatores clínicos, genéticos e comportamentais aumentam o risco de desenvolvimento de FA e as complicações associadas à arritmia. Os principais fatores de riscos estão listados na Tabela 1.

A presença de fatores de risco pode limitar o resultado das estratégias farmacológicas ou não-farmacológicas para

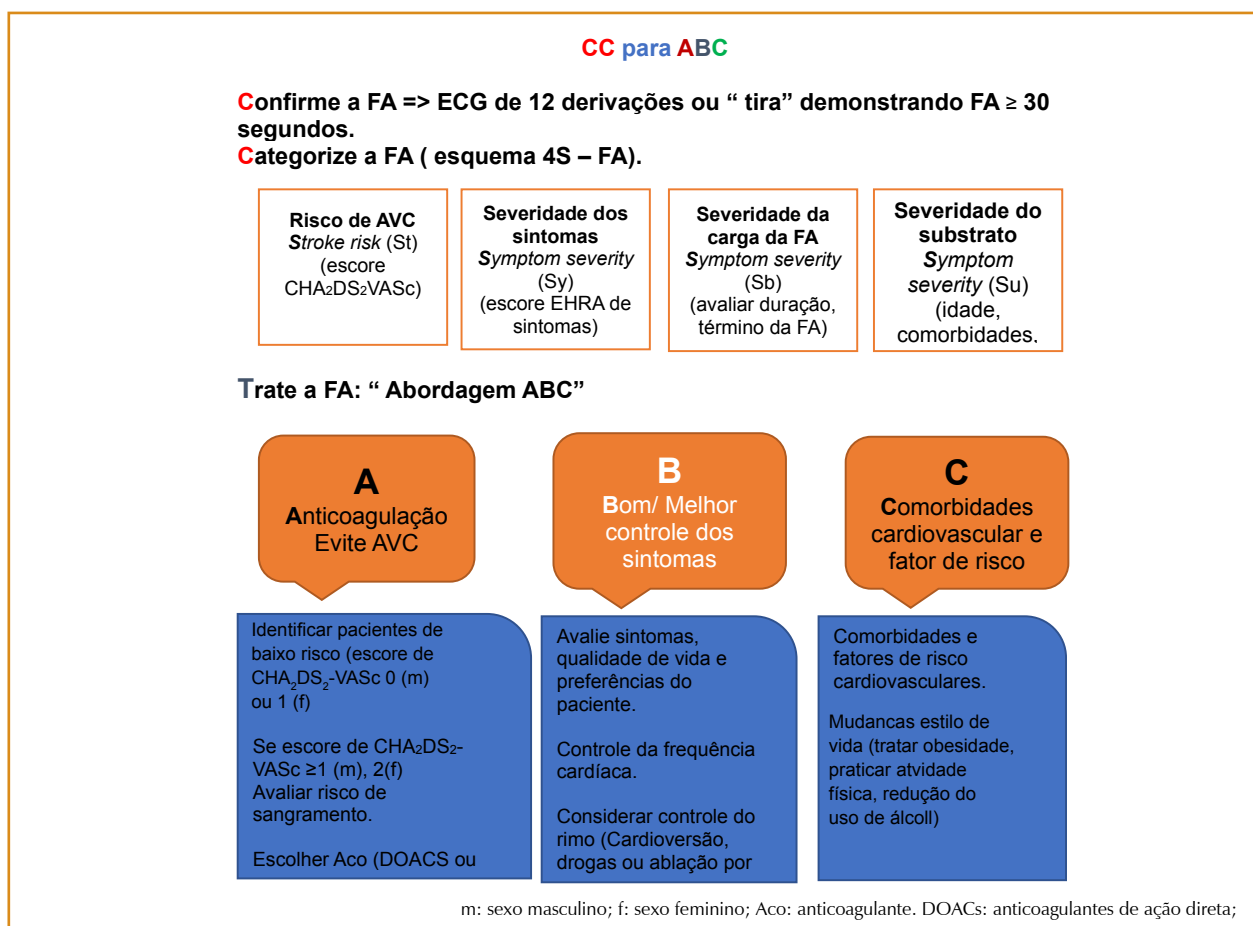


Figura 2. Abordagem adaptada do CC to ABC.¹²

Tabela 1. Tabela com os principais fatores de risco associados com FA.

Fatores de risco “clássicos”: Idade avançada; sexo (masculino); HA; diabetes *mellitus*, doença valvar, insuficiência cardíaca, cardiopatias (incluindo a doença arterial coronariana.

Outros fatores de riscos: obesidade; apneia obstrutiva do sono; estados inflamatórios sistêmicos; exercício físico extenuante; tabagismo; disfunção diastólica; variações genéticas; álcool (dose dependente); drogas estimulantes (cocaína e descongestionantes); sedentarismo; estresse; pós-operatório de cirurgias cardíacas; cafeína.

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

controle de ritmo e predispõe a maior recorrência de FA. Portanto, é fundamental a mudança do estilo de vida, com adoção de dieta adequada, atividade física regular, tratar comorbidades suspender tabagismo, evitar estresse, evitar sedentarismo e obesidade.

TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA NA FA

Pacientes portadores de FA apresentam nível elevado de angiotensina II, da enzima conversora de angiotensina, dos níveis de aldosterona e aumento dos receptores mineralocorticoides no músculo cardíaco.³²⁻³⁶ Drogas que inibam a enzima conversora de angiotensina, que bloqueiem os receptores de angiotensina II e os receptores de aldosterona são capazes de bloquear, em teoria, o remodelamento e a fibrose celular. As explicações plausíveis do efeito dos bloqueadores do sistema

renina angiotensina aldosterona (SRRA) sobre a diminuição de eventos de FA são decorrentes de ações contrárias ao remodelamento celular, elétrico e estrutural dos átrios.^{11,37,38}

O estudo TRACE³⁹ avaliou o uso de trandolapril *versus* placebo em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com fração de ejeção reduzida demonstrando diminuição do risco de desenvolvimento de FA. Uma subanálise do estudo LIFE⁴⁰, que comparou uso de atenolol *versus* losartana em pacientes hipertensos e demonstrou menor morbidade e mortalidade em pacientes hipertensos, assim como menor chance de AVC e menor eventos de FA com uso de losartana. A subanálise do estudo SOLVD⁴¹ demonstrou redução da incidência de FA em 78% em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda tratados com enalapril.

Os estudos Val-HeFT⁴² e CHARM⁴³ também demonstraram efeitos comparáveis dos bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA) em relação ao uso de betabloqueadores. Contudo, o estudo J-RHYTHM II⁴⁴ não demonstrou benefício do BRA na taxa de FA em relação aos antagonistas de canal de cálcio. Da mesma forma, o estudo GISSI-AF⁴⁵ não encontrou benefício do valsartana na ocorrência de FA.

Dentre os BRAs, a telmisartana apresenta maior afinidade aos receptores de angiotensina e meia-vida mais longa. Por afinidade ao receptor, os BRAs podem ser ordenados como temisartana > olmesartana > candesartana > valsartana > losartana.⁴⁶

Em relação a aldosterona, estudos experimentais têm demonstrado que promove hipertrofia muscular, fibrose e necrose atrial, bem como dano endotelial, causando síntese de colágeno tipo 1, colágeno tipo 3 e fibroblastos. Indiretamente, a aldosterona induz proliferação celular e fibrose por aumento do receptor AT1, além de ocasionar ações pró-arritmogênicas por alterar a inibição da recaptação de noradrenalina, diminuição dos níveis de potássio e magnésio, inadequado função dos barorreceptores, sensibilização as catecolaminas e redução da variabilidade do ciclo de frequência do ritmo sinusal por aumento da atividade simpática e decréscimo da atividade parassimpática.

Os antagonistas dos receptores de aldosterona como a espironolactona previnem esses efeitos deletérios com potencial benefício ao remodelamento reverso do miocárdio atrial e ventricular. O estudo EMPHASIS⁴⁷ demonstrou uma redução da incidência de novos episódios de FA e *flutter* com o uso de espironolactona em comparação ao placebo (OR 0.58, 95% CI 0.35-0.96; P=0.034).

O uso rotineiro dos antagonistas do receptor da aldosterona para prevenção de FA ainda não está totalmente indicado. Entretanto, alguns estudos^{48,49} sugerem benefício para pacientes de alto risco, como os portadores de IC de fração de ejeção reduzida sob terapia de betabloqueadores e inibidores da ECA.

Em relação aos beta-bloqueadores,⁵⁰⁻⁵³ as diretrizes atuais não recomendam como drogas de primeira linha para tratamento da HA. Nos pacientes com FA, estes são usados para controle da frequência cardíaca e/ou em associação de outros fármacos antiarrítmicos no controle do ritmo. Em revisão sistemática avaliando 12.000 pacientes com IC sistólica,⁵⁴ o uso de betabloqueadores promoveu redução significativa da incidência de novos episódios de FA quando comparado com placebo. Ressalta-se que no estudo LIFE⁴⁰ houve superioridade na taxa de FA com o uso de losartana em relação ao atenolol para pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensos.

Os bloqueadores do canal de cálcio não-dihidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, são usados na prática médica da FA para controle de frequência e raramente como anti-hipertensivos. Entretanto, os dihidropiridínicos, como anlodipina, são efetivos como anti-hipertensivos, porém sem redução da taxa de FA em relação ao uso de iECA, BRA ou betabloqueadores.^{55,56} Fogariet al.⁵⁷ demonstraram em 391 pacientes tratados para HA que as reduções dos níveis pressóricos foram similares nos grupos telmisartana, anlodipina e ramipril, entretanto a taxa de recorrência de FA foi de 49% no grupo anlodipina, 25.5% no grupo ramipril e 12.9% no grupo telmisartana. Entretanto, o estudo RHYTHM II⁴⁴ demonstrou similar taxa de FA nos pacientes tratados com candesartana e anlodipina.

CONTROLE DA HIPERTENSÃO E MANUTENÇÃO DO RITMO SINUSAL

A despeito de estudos iniciais não demonstrarem benefício da estratégia farmacológica de controle do ritmo sobre o controle da resposta ventricular na redução de mortalidade de portadores de FA, há benefício da reversão ao ritmo sinusal em alguns cenários.^{58,59} Evidências atuais sugerem que a opção pelo controle do ritmo, seja por ablação por cateter

ou com drogas antiarrítmicas, em indivíduos com recente diagnóstico de FA (inferior a 12 meses) reduz os desfechos cardiovasculares.⁶⁰ Além disto, tem sido demonstrado que a FA em si, mesmo com a resposta ventricular controlada, é uma causa de insuficiência cardíaca (arritmiopatia) ou de piora da função sistólica ventricular, que é potencialmente reversível com o restabelecimento do ritmo sinusal, especialmente quando alcançado pela ablação por cateter.^{61,62} Não obstante, a FA tem sido implicada em insuficiência mitral funcional por desproporcional remodelamento dos folhetos valvares em relação ao anel mitral,^{63,64} acrescentando outra vantagem para restabelecimento do ritmo sinusal.¹²

A HA influencia significativamente na progressão clínica da FA, sendo considerada fator de risco importante na evolução da forma paroxística para persistente. Em análise multivariada de um grande banco de dados europeu, do qual se formulou o score HATCH, a HA mostrou-se fator de risco independente na progressão da FA paroxística para permanente (OR: 1,52 IC: 1.05-2.20; p= 0.024).⁶⁵ Por outro lado, a HA mal controlada constitui-se em fator de risco para sangramentos, fazendo parte do escore de risco HAS-BLED.¹⁰ Em ensaio clínico randomizado, o controle da hipertensão com uso de iECA ou BRAs e bloqueadores da aldosterona, associado ao controle da dislipidemia com uso de estatinas, reabilitação cardíaca e hábitos alimentares saudáveis, foi superior ao tratamento convencional para manutenção do ritmo sinusal em indivíduos com FA persistente (OR: 1,765 IC 95%: 1,021- 3,051; p=0,042).⁶⁷

PAPEL DOS ANTICOAGULANTES NOS HIPERTENSOS COM FA

A FA é um importante fator de risco para a ocorrência do AVC e sua presença aumenta este risco em até cinco vezes.⁶⁸ O risco de AVC não é homogêneo na população com FA e depende de outros cenários clínicos associados a doença. Os principais fatores de risco para AVC nos pacientes com FA estão resumidos no escore CHA₂DS₂-VASc (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes *mellitus*, acidente vascular cerebral, doença vascular, idade entre 65-74 anos e sexo feminino).

Pacientes com FA não-valvar e escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 pontos devem ser anticoagulados, enquanto os que pontuam ≥ 1 ponto podem preferencialmente receber a anticoagulação oral. Visto que todo hipertenso já possui pelo menos um ponto na escala, a anticoagulação é praticamente a regra com preferência ao uso dos anticoagulantes de ação direta (DOACs), reservando-se a varfarina aos pacientes com insuficiência renal terminal e/ou portadores de FA valvar (estenose mitral moderada a grave e/ou prótese metálica).

Devido a crescente utilização dos DOACs no manejo de FA, é importante compreender a relação da HA com os efeitos dessas drogas e a varfarina. No estudo RE-LY, os benefícios da dabigatrana em relação à varfarina não diferiram em pacientes portadores ou não de HA.⁶⁹ Quando analisada a dose usada de dabigatrana em pacientes hipertensos, não houve benefício estatístico na redução do risco de AVC ou embolia sistêmica com uso de 110mg 2x ao dia em relação ao uso de varfarina (HR, 0,81; IC 95%, 0,65-1,02; P para interação, 0,0547); enquanto, houve superioridade na redução desse

desfecho com uso da dose de 150 mg 2x ao dia.⁷⁰ Em outra análise do estudo RE-LY, a dose mais baixa de dabigatrana foi superior à varfarina na redução do desfecho primário em pacientes com FA com hipertrofia do VE no ECG (80% dos quais tinham hipertensão coexistente); no entanto, a dose mais alta de dabigatrana permaneceu superior à varfarina independente da presença de hipertrofia do VE.⁷¹ Esses dados sugerem que a dose mais baixa de dabigatrana é superior à varfarina na redução do risco de AVC ou tromboembolismo em pacientes hipertensos com hipertrofia do VE.

No estudo ROCKET-AF, no qual cerca de um terço dos pacientes tinham HA não-controlada, a taxa de desfecho primário (AVC isquêmico ou hemorrágico ou embolia sistêmica) aumentou com os níveis de PA sistólica na entrada, mas a eficácia e segurança relativas a rivaroxabana *versus* varfarina não mostraram qualquer interação com a PA.⁷² Nesta mesma análise, o risco ajustado de AVC e embolia sistêmica aumentou significativamente com PA sistólica.⁷² No estudo ARISTOTLE, no qual 87,5% dos pacientes tinham um histórico de hipertensão na entrada, o risco de desfecho primário (AVC ou embolia sistêmica) foi maior em pacientes com história de hipertensão, PA elevada na entrada ou PA elevada em qualquer momento durante o acompanhamento. História de hipertensão e PA elevada na entrada ou no acompanhamento foram associados com maior risco relativo de AVC hemorrágico. No entanto, o benefício relativo da apixabana *versus* varfarina foi consistente em pacientes com e sem histórico de hipertensão (p de 0,27) e PA elevada na entrada (p de 0,43) ou no acompanhamento (p de 0,97).⁷³ Também no estudo ENGAGE-AF, os benefícios relativos das doses mais altas (60/30mg 1x ao dia) e mais baixas (30/15mg 1x ao dia) de edoxabana *versus* varfarina não mostraram quaisquer interações significativas com o estado de hipertensão.⁷⁴

ABLAÇÃO POR CATETER PARA MANUTENÇÃO DO RITMO SINUSAL

A terapia invasiva da FA por meio de ablação por cateter, cada vez mais se torna uma importante opção terapêutica no arsenal do tratamento para a manutenção do ritmo sinusal e prevenção de recorrência, demonstrando ser seguro e superior ao tratamento medicamentoso.⁷⁵⁻⁸⁰ O estudo recentemente publicado denominado EAST-AFNET 4⁶⁰ demonstrou que uma estratégia precoce para controle do ritmo apresenta resultados superiores ao controle de FC para redução desfechos compostos, levando a uma mudança de paradigma com os resultados previamente demonstrados por estudos como o AFFIRM trial.⁸¹

Além do impacto na redução de sintomas e incremento na qualidade de vida, a ablação de FA tem demonstrado resultados positivos na taxa de AVC, hospitalizações por ICC e mortalidade. Entretanto, este impacto foi observado em estudos observacionais prospectivos, mas não validado pelo grande estudo randomizado CABANA trial.⁸⁰ No subselecionado grupo de pacientes com ICC e disfunção ventricular esquerda (FEVE reduzida), o estudo CASTLE-AF demonstrou redução da taxa de mortalidade ou hospitalizações por insuficiência cardíaca.⁸²

As diretrizes atuais recomendam a ablação por cateter como terapêutica de fibrilação atrial para pacientes com episódios recorrentes sintomáticos tanto nas formas paroxísticas como persistentes.¹² Ainda o procedimento pode ser considerado como primeira escolha, ou seja antes de tentar drogas antiarrítmicas, em pacientes com FA paroxística ou persistente. Para pacientes com fibrilação associada com disfunção ventricular sistólica, a ablação por cateter pode ser considerada na suspeita de taquicardiomiopatia ou para melhorar a sobrevivência e taxa de hospitalizações por ICC em portadores de doença cardíaca estrutural associada.

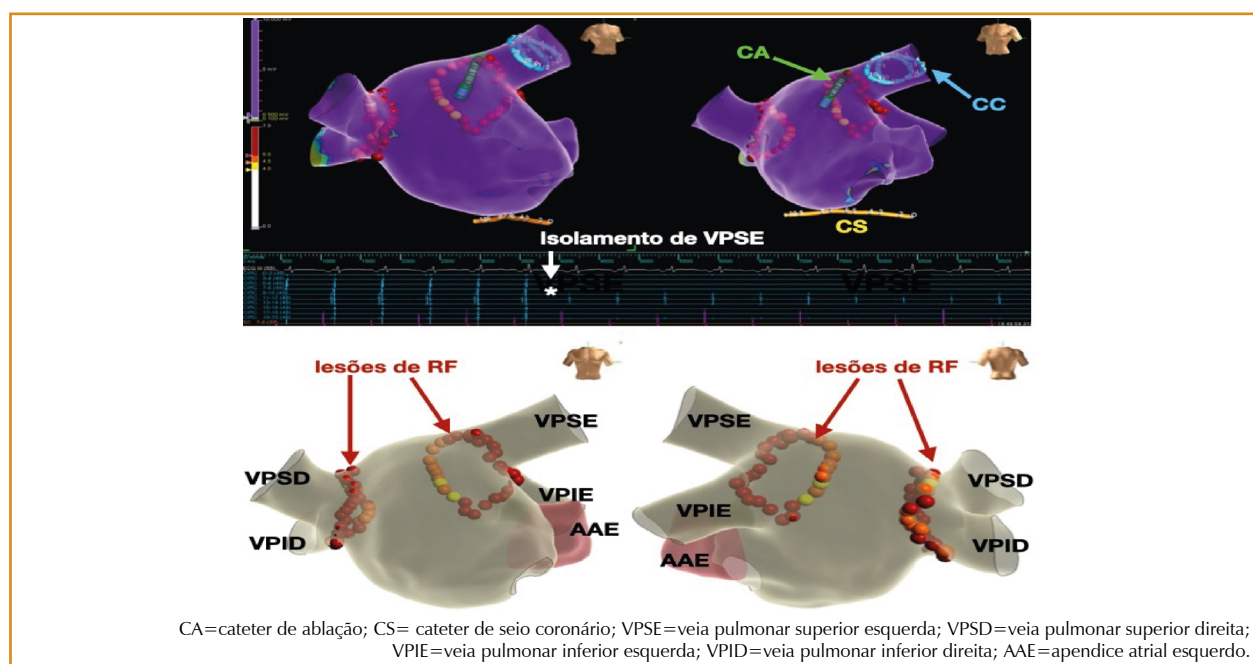


Figura 2. Ablação por cateter para tratamento de fibrilação atrial. O procedimento objetiva o isolamento completo das veias pulmonares através de lesões de radiofrequência (RF) ponto-a-ponto circundando os pares de VPs. A desconexão elétrica (*) é demonstrada pelo desaparecimento da atividade elétrica registrada no cateter circular posicionado no interior da veia pulmonar (CC).

DENERVAÇÃO RENAL

A denervação renal (DR) surgiu como opção de tratamento percutâneo para HA de difícil controle, utilizando-se ablação por radiofrequência nas artérias renais de forma ponto-a-ponto ou *single shot*. O benefício desse tratamento anti-hipertensivo é contraditório. Até o momento, o estudo SYMPPLICITY HTN-3 é o maior estudo controlado, mas sem demonstrar redução significativa da pressão arterial em relação ao tratamento medicamentoso.^{83,84} Novos ensaios clínicos randomizados com metodologia aprimorada têm observado reduções significativas da PA.⁸⁵

No contexto da FA, a DR pode reduzir a atividade simpática cardíaca, resultando em efeito antiarrítmico associado ao anti-hipertensivo. Entre os pacientes hipertensos com FA paroxística, a DR adicionada ao isolamento das veias pulmonares pela ablação por cateter aumentou significativamente a taxa livre de fibrilação atrial em 12 meses em comparação aos submetidos apenas ao isolamento das veias pulmonares (72.1% vs 56.5% HR = 0.57; 95% IC, 0.38-0.85).⁸⁶

A DR ainda não faz parte das recomendações contempladas em diretrizes para tratamento da FA, porém pode ser uma opção em pacientes com inadequado controle da PA.

REFERÊNCIAS

- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impacto of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946.
- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:371.
- Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014; 129:2371.
- Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, et al. II Diretrizes Brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106 (4Supl.2):1-22.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006; 27:949.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982; 306:1018.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997; 96:2455.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476.
- Gorenk B, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017;19:190–225. doi: 10.1093/eurpace/eww242.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3Supl.3):1-8.
- Gerdtz E, Oikarinen L, Palmieri V, et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The Losartan Intervention for endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension*. 2002;39: 739–43.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014; 114:1453–68.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J et al. Document Reviewers: Osmar A. Centurion (Paraguay), Karl-Heinz Kuck (Germany), Kristen K. Patton (USA), John L. Sapp (Canada), Martin Stiles (New Zealand), Jesper Hastrup Svendsen (Denmark), and Gaurav A. Upadhyay (USA); Review coordinator: Alena Shantsila (UK). EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterisation, and clinical implication. *Europace*. 2016; 32:247–78.
- Packer M. Characterization, Pathogenesis, and Clinical Implications of Inflammation-Related Atrial Myopathy as an Important Cause of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e015343.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:943–959.
- Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens*. 2017;30(8):733–55. doi: 10.1093/ajh/hpx013.
- Oka T, Komuro I. Molecular and cellular mechanisms of organ fibrosis [in Japanese]. *Nihon Rinsho*. 2012;70:1510–6.
- McDowell KS, Vadakkumpadan F, Blake R, et al. Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation. *Biophys J*. 2013;104: 2764–73.
- Krenning C, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol*. 2010;225:631–7.
- Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res*. 2010;106:1675–80.
- Greene RM, Nugent P, Mukhopadhyay P, et al. Intracellular dynamics of Smad-mediated TGF β signaling. *J Cell Physiol*. 2003;197:261–71.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292:C82–97.
- Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; 105:2753–9.
- De Mello WC. Local renin angiotensin aldosterone systems and cardiovascular diseases. *Med Clin North Am*. 2017; 101:117–27.
- Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm*. 2010; 7:1282–90.
- Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018;131:1359–66.e6.
- Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019;19:1695–1703.

Trata-se de um procedimento seguro e vem se tornando mais eficaz com o surgimento de novos cateteres multipolares e mudanças técnicas. Entretanto, a validação por estudos clínicos randomizados mais robustos torna-se necessário para incorporação rotineira na prática clínica.

CONCLUSÃO

A identificação, prevenção e modificação de fatores de risco cardiovasculares, em especial a HA, são de fundamental importância para o adequado manejo da FA, reduzindo a probabilidade de primeiro evento arritmico ou da recorrência de novos surtos, prevenindo eventos tromboembólicos, e impactando na morbimortalidade. O manejo deve ser realizado por equipe multiprofissional com interação na tomada de decisão entre o paciente/família e equipe médica. A sistematização de uma abordagem sistematizada baseada reduz os desfechos cardiovasculares. Algumas drogas, tais como os BRAs e iECA parecem apresentar mecanismos específicos de atuação na redução do risco de arritmias. A ablação por cateter pode ser a estratégia mais eficaz para manutenção do ritmo sinusal em pacientes sintomáticos.

29. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, et al. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1261-7.
30. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P et al. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAF study. *Am J Med.* 2019;132:856-61.
31. Guo Y, Lane DA, Wang L, et al. mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1523-34.
32. Ogunsia AA, Shaikh AY, Ahmed M, et al. Atrial fibrillation and hypertension: mechanistic, epidemiologic and treatment parallels. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2015;11(4):228-34. doi: 10.14797/mdcj-11-4-228..
33. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res.* 2003 Nov 1;60(2):315-25.
34. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Nov 19;42(10):1785-92.
35. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8.
36. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):758-70.
37. Pan G, Zhou X, Zhao J et al. Effect of Telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Therapeutics.* 2014;(32):184-8.
38. Yu H, Gao J, Wang H, et al. Effects of the renin-angiotensin system on the current I (to) in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart. *Circ Res.* 2000;86:1062-8.
39. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999 ;100(4):376-80.
40. Devereux RB, Dahlöf B. Potencial mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):443-57. doi:10.1185/030079906X167435.
41. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation.* 2003;107(23):2926-31.
42. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J.* 2005;149:548-57.
43. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J.* 2006;152:86-92.
44. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace.* 2011;13:473-9.
45. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:1606-17.
46. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005;25:41-7.
47. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-603.
48. Yang SS, Han W, Zhou HY, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J.* 2008;121(1):38-42.
49. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(5):534-41.
50. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1482-9.
51. Messerli F, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA.* 1998;279:1903-7.
52. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004;364:1684-9.
53. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:1545-53.
54. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007 ;28(4):457-62.
55. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):159-64.
56. Schaefer BA, Schneider C, Jick SS et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):78-84.
57. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):34-43.
58. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33.
59. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40.
60. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-16.
61. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction (CAMERA-MRI). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):1949-61.
62. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2328-44.
63. Nakagima N, Hayashida A, Toki M, et al. Insufficient Leaflet Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation: Association With the Severity of Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):e005451.
64. Delgado V, Bax JJ. Atrial Functional Mitral Regurgitation From Mitral Annulus Dilatation to Insufficient Leaflet Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006239.
65. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):725-31.
66. Hypertension and Atrial Fibrillation Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res.* 2018;122:352-68.
67. Riniestra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018 ;39(32):2987-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739..
68. Pisters R, Lane DA, Marin F, et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J.* 2012;76:2289-2304.
69. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139-51.
70. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al. Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY trial). *Am J Cardiol.* 2015; 116:1204-9.
71. Verdecchia P, Boldi G, Angeli F, et al. Dabigatran vs. warfarin in relation to the presence of left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation: the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy (RE-LY) study. *Europace.* 2018;20(2):253-62.
72. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: results from the ROCKET AF trial. *Am Heart J.* 2016;178:74-84.
73. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, Thomas L, et al. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4:e002015.
74. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369:2093-104.

75. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-40.
76. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713-23.
77. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1637-44.
78. Kuck KH, Brugada J, Fumkranz A, et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-45.
79. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261-74.
80. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, et al. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J*. 2019;40:1257-64.
81. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J*. 2002;143:991-1001.
82. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.
83. Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2976-82.
84. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1393-401.
85. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, et al. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J*. 2017;38:3272-81.
86. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(3):248-55.

O ECG NA MULHER HIPERTENSA, QUAL O MELHOR CRITÉRIO DE VOLTAGEM?

THE ECG IN HYPERTENSIVE WOMEN, WHAT IS THE BEST VOLTAGE CRITERIA?

Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva¹; Martins Dionizio dos Santos Junior²; Jose Augusto Soares Barreto Filho³, João Paulo Cerqueira Vieira⁴, Carolina Basilio Lucchesi⁵, Victor Ravel Santos Macedo⁶

RESUMO

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2020, hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento não medicamentoso e/ou medicamentoso superam os riscos; e a falta de tratamento evolui com lesão de órgão alvo, como a hipertrofia ventricular esquerda. Neste estudo avaliamos a literatura no tocante à acurácia dos critérios eletrocardiográficos para diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e por conta das diferenças entre homens e mulheres, isso constitui um grande desafio. Dentre os fatores que mais interferem no critério sensibilidade, destacam-se a massa cardíaca e o sexo, sendo a sensibilidade do ECG maior com o aumento da massa ventricular e no sexo masculino, segundo Colossimo e Povia. No estudo de Gasperin, onde foram utilizados critérios de voltagem, observou-se que o critério de Cornell nas mulheres foi de maior sensibilidade, de 54,90%, com alta especificidade de 81,60%. Quando a sensibilidade do critério de Cornell foi comparada à de Sokolow-Lyon-Rappaport, o segundo em sensibilidade, foi de 41,18%; sem significância estatística entre os dois. A detecção precoce da HVE tem importância prognóstica, já discutida em vários trabalhos e seus critérios de validação, um constante desafio. Definir critérios específicos em mulheres torna-se necessário para maior acurácia diagnóstica e abordagem precoce para intervenções terapêuticas sejam medicamentosas ou não. Conclui-se que o critério eletrocardiográfico de Cornell foi o método com maior sensibilidade nas mulheres, nesta revisão. São necessários estudos com análises específicas para o sexo feminino, considerando suas diferenças anatômicas e antropométricas e possivelmente ajustadas à população brasileira. Torna-se uma limitação desta análise, a lacuna resultante do pequeno número de dados e poucos estudos publicados sobre o tema.

Descritores: Hipertensão; Mulher; Hipertrofia ventricular; Critério de voltagem

ABSTRACT

According to the Brazilian Guidelines on Hypertension 2020, hypertension (AH) is a chronic non-communicable disease (NCD) defined by blood pressure levels, in which the benefits of non pharmacologic and/or pharmacologic therapy outweigh the risks; and lack of treatment evolves with target-organ damage such as left ventricular hypertrophy. In this study, we evaluated the literature regarding the accuracy of the electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy (LVH) and, due to the differences between men and women, this represents a great challenge. Among the factors that most interfere with the sensitivity criterion, cardiac mass and gender stand out, with ECG sensitivity being greater with the increase in ventricular mass and in males, according to Colossimo and Povia. In the study by Gasperin, where voltage criteria were used, it was observed that the Cornell criterion in women was more sensitive, 54.90%, with a high specificity of 81.60%. When the sensitivity of the Cornell criterion was compared to the Sokolow-Lyon-Rappaport criterion, the latter in sensitivity was 41.18%; with no statistical significance between the two. The early detection of LVH has prognostic importance, already discussed in several works and its validation criteria, a Constant challenge. Defining specific criteria in women becomes necessary for greater diagnostic accuracy and a nearly approach to therapeutic interventions, whether drug-related or not. It is concluded that the Cornell electrocardiographic criterion was the method with the greatest sensitivity in women in this review. However, studies with specific analyzes for females are still needed, considering their anatomical and anthropometric differences and possibly adjusted to the Brazilian population. The gap resulting from the small amount of data and few published studies on the subject becomes a limitation of this analysis.

Keywords: Hypertension; Women; Ventricular hypertrophy; Voltage criterion

1. Centro de Medicina Integrada de Sergipe, CEMISE, Aracaju, SE, Brasil.

2. Hospital São Lucas Sergipe- Rede D'Or, HSL, Aracaju, SE, Brasil. Hospital Universitário de Lagarto (HUL-UFS)- Ebserh, Lagarto, SE, Brasil.

3. Universidade Federal de Sergipe- Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil. Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil. Fundação São Lucas- Centro de Ensino e Pesquisa, Aracaju, SE, Brasil.

4. Hospital São Lucas Sergipe- Rede D'Or, HSL, Aracaju, SE, Brasil. Instituto de Promoção e de Assistência à Saúde de Servidores do Estado de Sergipe, IPESAÚDE, Aracaju, SE, Brasil.

5. Faculdade de Medicina da Universidade Tiradentes, UNIT, Aracaju, SE, Brasil.

6. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, SE, Brasil.

Correspondência: Avenida Adélia Franco, 2750, Residencial Portocale, Edf.Porto, Apartamento 704, Aracaju, Sergipe, Brasil. 49048010. sheyla.ferro@gmail.com. <http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803228-31>

INTRODUÇÃO

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2020, hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento não medicamentoso e/ou medicamentoso superam os riscos¹; e a falta de tratamento evolui com lesão de órgão alvo como a hipertrofia ventricular esquerda. Neste estudo avaliamos a literatura no tocante à acurácia dos critérios eletrocardiográficos para diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e por conta das diferenças entre homens e mulheres isso constitui um grande desafio.

Sabemos que a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é preditor independente de morbimortalidade da população geral em diagnósticos realizados, seja por eletrocardiograma (ECG) ou ecocardiograma (ECO).^{2,3} Ainda temos dificuldades na análise das diferenças entre homens e mulheres relacionadas à epidemiologia das doenças cardiovasculares hipertensivas. Mais mulheres que homens têm hipertensão arterial.⁴ A acuidade do ECG no diagnóstico da HVE vem sendo estudada ao longo das décadas, em virtude da facilidade de acesso ao referido método e seu baixo custo, no entanto os questionamentos à nível da sensibilidade e especificidade de seus critérios, tem se tornado frequentes. Essa busca torna-se ainda mais minuciosa, quando nos referimos às diferenças entre os sexos. Infelizmente, poucos são os trabalhos direcionados a população feminina e quando incluída nos grandes *trials* raramente atingem percentuais superiores a 35% na população estudada.

Foi observado que a maioria dos critérios eletrocardiográficos são mais eficazes em diagnosticar HVE na população masculina, com exceção do critério de voltagem de Cornell, que foi único com melhor desempenho entre os três graus (leve, moderada e severa) de HVE nas mulheres. Dentre os fatores que mais interferem no critério sensibilidade destacam-se a massa cardíaca e o sexo, sendo a sensibilidade do ECG maior com o aumento da massa ventricular e no sexo masculino.⁵ A medicina individualiza cada vez mais a abordagem das diversas patologias, sobretudo quanto ao sexo, uma vez que o organismo feminino difere, em muito, do masculino.⁶

São vários estudos e múltiplas prevalências relatadas com variações para suas taxas. Não sabemos a prevalência exata de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), tendo inúmeras variações nos estudos relatados. A taxa de variação com base nos achados eletrocardiográficos é de 2,9% para homens e 1,5% para mulheres.⁷

Observa-se baixa sensibilidade de todos os critérios eletrocardiográficos e no trabalho de Matos⁸ foram ajustados critérios de Cornell na sua população em estudo, de 52 homens e 55 mulheres, que levaram a um aumento na sensibilidade para 55% e descida da especificidade para 82,98%. Os valores de cortes adotados ao critério de Cornell foram de 14,5mm para sexo masculino e 13,5mm para feminino.

No trabalho de Okim et al., em uma população de 112 mulheres e 277 homens, ficou sugerido que a diminuição do desempenho dos critérios de eletrocardiografia em mulheres pode ser parcialmente atribuída à voltagem e duração do QRS desproporcionalmente mais baixas em mulheres por grama de massa do VE quando as diferenças de gênero no tamanho corporal, obesidade e dimensões cardíacas são levadas em consideração.⁹

Em Gasperin et al.,¹⁰ o critério de Cornell nas mulheres foi de maior sensibilidade, de 54,90%, com alta especificidade de 81,60%. Quando a sensibilidade do critério de Cornell foi comparada à de Sokolow-Lyon-Rappaport, o segundo em sensibilidade, foi de 41,18%; sem significância estatística entre os dois ($p=0,08$).⁹ Neste estudo, o critério de Cornell utilizou amplitude diferente com relação ao sexo e esta correção diminuiu a sensibilidade do método nos homens, com uma recuperação da sensibilidade quando aplicada a voltagem de 20mm de amplitude, como nas mulheres. A sensibilidade aumentou e não houve diferença estatística em relação ao critério de Sokolow-Lyon-Rappaport, índice com maior sensibilidade nos homens e maior especificidade, com $p \leq 0,01$.¹⁰

Nos vários estudos são utilizados critérios de voltagem como Sokolow-Lyon e Cornell, além outros de critérios como R de aVL > 11mm (sensibilidade 11% e especificidade 100%), R de V5 ou V6 > 26mm (sensibilidade 25% e especificidade 98%), R em DI + S DIII > 25 (sensibilidade 10% e especificidade 100%). Além destes, deflexão intrínsecoide ou tempo de ativação ventricular > 40ms nas derivações esquerdas.¹¹ Por utilizarem somatórias de voltagens fixas, são critérios de fácil aplicabilidade, ainda que apresentem a desvantagem de utilizarem os mesmos índices, sem correção, independentemente da faixa etária.

Os trabalhos que referendaram esses critérios não foram direcionados para a diferença entre homens e mulheres, o que nos deixa sem dados específicos para as diferentes populações.

Na Tabela 1 estão expostos os critérios mais utilizados para diagnóstico de HVE.

Na Tabela 2, vemos a análise dos critérios eletrocardiográficos no diagnóstico da HVE com valores preditivos, sensibilidade e especificidade.

Na publicação do estudo ELSA-BRASIL em 2017, onde foram incluídos 15.105 participantes entre 35-74 anos, em 6 capitais brasileiras, foram realizadas as medidas eletrocardiográficas em adultos brasileiros sem cardiopatia, 55,5% eram mulheres onde foram demonstrados mensurações diferentes entre homens e mulheres, com significância estatísticas para todas ($p < 0,001$) quando estratificados por sexo.¹² Esses dados podem servir de referência no desenvolvimento de critérios próprios para alterações de eletrocardiográficas ajustados à nossa população, em um futuro próximo.

A detecção precoce da HVE tem importância prognóstica, já discutida em vários trabalhos e seus critérios de validação, um constante desafio.^{13,14} Definir critérios específicos em mulheres torna-se necessário para maior acurácia diagnóstica e abordagem precoce para intervenções terapêuticas sejam medicamentosas ou não.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o critério eletrocardiográfico de Cornell foi o método com maior sensibilidade nas mulheres, nesta revisão. São necessárias avaliações específicas para o sexo feminino, considerando suas diferenças anatômicas e antropométricas e possivelmente ajustadas à população brasileira. Torna-se uma limitação desta análise, a lacuna resultante do pequeno número de dados e poucos estudos publicados sobre o tema.

Tabela 1. Critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda: fórmulas de cálculo e respectivos pontos de corte.

Critério	Fórmula de cálculo	Valor de corte
Índices de voltagem		
Sokolow-Lyon	$S V1 + R V5$ ou $R V6$	$\geq 35\text{mm}$
Sokolow-Lyon-Rappaport	$S V1$ ou $S V2 + R V5$ ou $R V6$	$\geq 35\text{mm}$
Lewis	$(R DI + S DIII) - (R DIII + S DI)$	$> 17\text{mm}$
Cornell	$R aVL + S V3$	$\geq 20\text{mm}$ (F); $\geq 28\text{mm}$ (M)
Gubner-Ungerleider	$R DI + S DIII$	$> 25\text{mm}$
Produto voltagem x duração QRS		
Sokolow-Lyon	$(S V1 + R V5 \text{ ou } R V6) \times \text{duração QRS}$	$\geq 2500\text{mm/ms}$
Cornell	$(R aVL + S V3) [+ 8 (F)] \times \text{duração QRS}$	$\geq 2440\text{mm/ms}$
Escore de Pontos		
Romhilt-Estes	Presença de um dos seguintes critérios: R ou S no plano frontal $\geq 20\text{mm}$, S em V1 ou V2 $\geq 30\text{mm}$ ou R em V5 ou V6 - 3 pontos Sobrecarga sistólica sem digitálicos - 3 pontos Sobrecarga sistólica com digitálicos - 1 ponto Hipertrofia auricular pelo índice de Morris - 3 pontos Desvio axial esquerdo - 2 pontos Duração QRS $> 0,09\text{s}$ - 1 ponto Deflexão intrínseca em V5 ou V6 $> 0,05\text{s}$ - 1 ponto	"Diagnóstico" ≥ 5 "Provável" = 4
Framingham	Sobrecarga sistólica do VE + um dos seguintes critérios: R a VL $> 11\text{mm}$, R V4 ou V5 $> 25\text{mm}$, S em V1 ou V2 ou V3 $> 25\text{mm}$, S em V1 ou V2 + R V5 ou V6 $> 35\text{mm}$, R DI + S DIII $> 25\text{mm}$	
Perúgia	Presença de um ou mais dos seguintes achados: critério de voltagem de Cornell positivo, considerado o limite para mulheres $\geq 20\text{mm}$ e para homens $\geq 24\text{mm}$, escore de Romhilt-Estes positivo e padrão sobrecarga sistólica do VE	

F= sexo feminino; M= sexo masculino. Mod. Matos DIA ; *Electrocardiogram accuracy in left ventricular hypertrophy diagnosis*.

Tabela 2. Resultados da análise estatística dos critérios eletrocardiográficos no diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda. Valores de sensibilidade (SEN), especificidade (ES), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acuidade (ACUI), likelihoodratio positivo (LR+), likelihoodratio negativo (LR-), K de Cohen e área sob a curva ROC (ASC ROC).

Critérios eletrocardiográficos	SENS (%)	ESP (%)	VP+P (%)	VP-N (%)	ACUI (%)	LR+	LR-	K Cohen	ASC ROC
Critério Voltagem Sokolow-Lyon	6,67	95,74	66,67	44,55	45,79	1,57	0,975	0,022	0,582
Critério Voltagem Sokolow-Lyon-Rappaport	11,67	91,49	63,64	44,79	46,73	1,37	0,966	0,028	0,595
Critério Voltagem Lewis	25	100	100	51,09	57,94	'ind'	0,751	0,227	0,699
Critério Voltagem Cornell	21,67	97,87	92,86	49,46	55,14	10,18	0,801	0,177	0,728
Critério Voltagem Gubner-Ungerleider	10	100	100	46,53	49,53	'ind'	0,901	0,089	0,669
Critério produto Sokolow-Lyon	18,33	78,72	52,38	43,02	44,86	0,86	1,037	-0,027	0,587
Critério produto Cornell	15	97,87	90	47,42	51,40	7,05	0,869	0,115	0,677
Escore pontos Romhilt-Estes	16,67	95,74	83,33	47,37	51,40	3,92	0,871	0,112	0,612
Escore pontos Framingham	11,67	97,87	87,50	46,46	49,53	5,48	0,903	0,085	0,548
Escore pontos Perúgia	30	95,74	90	51,72	58,88	7,05	0,731	0,236	0,629

Mod. Matos DIA . *Electrocardiogram accuracy in left ventricular hypertrophy diagnosis*.

REFERÊNCIAS

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020. Arq Bras Cardiol. Arq Bras Cardiol. 2021 Mar;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
2. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. Ann Intern Med. 1969;71(1):89-105.
3. Prineas RJ, Rautaharju PM, Grandits G, Crow R, MRFIT Research Group. Independent risk for cardiovascular disease predicted by modified continuous score electrocardiographic criteria for 6-year incidence and regression of left ventricular hypertrophy among clinically disease free men: 16-year follow-up for the multiple risk factor intervention trial. J Electrocardiol. 2001;34(2):91-101.
4. Franklin SS. Definition and epidemiology of hypertensive cardiovascular disease in women: the size of the problem. J Hypertens Suppl. 2002 May;20(2):S3-5.
5. Colossimo AP, Costa Fde A, Riera AR, et al. Sensibilidade do eletrocardiograma na hipertrofia ventricular de acordo com gênero e massa cardíaca. Arq Bras. Cardiol. 2011;97(3): 225-31. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000085.
6. Avila WS, Alexandre ERG, Castro ML, et al. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;114(5):849-942. doi: 10.36660/abc.20200406. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2020 Jul;115(1):148.
7. Kamran Riaz. Hypertensive Heart Disease. Acesso em: 11 /8/2021. Disponível em: theheart.org.medscape
8. Matos DIA . Electrocardiograma accuracy in left ventricular hypertrophy diagnosis. Rev Bras Cardiol. 2010;23(6):307-314.
9. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Gender differences and the electrocardiogram in left ventricular hypertrophy. Hypertension. 1995;25:242-9.
10. Gasperin CA, Germiniani HG, Facin CR, Souza AM, Cunha CLP. Critérios para determinação de sobrecarga ventricular esquerda. Arq Bras Cardiol. 2002;78:59-71.
11. Machado FJ. ECG Entendendo o eletrocardiograma. ED Infographics. 1ª Edição. 2017.
12. Pinto MM Filho, Brant LCC, Padilha-da-Silva JL, et al. Electrocardiographic findings in Brazilian Adults without Heart Disease: ELSA-Brasil. Arq Bras Cardiol. 2017;109(5):416-42. doi: 10.5935/abc.20170146.
13. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998;97:48-54.
14. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. J Am Coll Cardiol. 1985;6:572-80.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E HIPERTENSÃO: RELAÇÃO, METAS E RECORRÊNCIA

STROKE AND HYPERTENSION: RELATIONSHIP, GOALS AND RECURRENCE

Maria Teresa Nogueira Bombig¹, Yoná Afonso Francisco¹, Henrique Tria Bianco²

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte, incapacidade e demência. A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para o AVC isquêmico ou hemorrágico demonstrando uma relação direta com os níveis pressóricos. O manejo da pressão arterial (PA) em adultos com AVC é complexo e desafiador devido a suas causas heterogêneas e suas consequências hemodinâmicas. Serão discutidas as recomendações de diretrizes no manuseio da HA na vigência de um AVC agudo, na prevenção e na recorrência.

Descritores: Acidente Vascular Cerebral; Hipertensão Arterial; Metas Pressóricas; Recorrência.

ABSTRACT

Stroke is a major cause of death, disability and dementia. Hypertension is the main risk factor for ischemic or hemorrhagic strokes, demonstrating a direct relationship with blood pressure (BP) levels. The management of BP in adults with stroke is complex and challenging due to its heterogeneous causes and its hemodynamic consequences. Recommendations of guidelines on the management of hypertension during acute stroke, prevention and recurrence will be discussed.

Keywords: Stroke; Hypertension; Blood Pressure Goals; Stroke recurrence.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte, incapacidade e demência.¹ A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para o AVC isquêmico (AVCI) ou hemorrágico (AVCH) demonstrando uma relação direta com os níveis pressóricos.

A relação entre HA e AVC é diretamente proporcional à elevação da pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e/ou PA diastólica (PAD). A redução da PA com o tratamento dos indivíduos hipertensos reduz o risco de AVC. A redução da PAD de 5 mm Hg, 7,5 mm Hg e 10 mm Hg relacionou-se com a redução no risco de AVC de 34 %, 46 % e 56 %, respectivamente.²

A elevação crônica da PA é um fator predisponente para a ocorrência do AVC.³ Entretanto, durante a fase aguda do AVC, a redução da PA deve ser criteriosa, pois o aumento agudo da PA nesse momento é necessário para a manutenção do fluxo sanguíneo adequado nas áreas próximas às regiões cerebrais isquêmicas.⁴ Tal situação pode variar conforme o tipo de AVC.

Na fase aguda do AVCI pode ocorrer o comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral que fica dependente da pressão de perfusão e sensível às alterações

pressóricas particularmente na área de penumbra isquêmica. Em muitos casos, o aumento agudo da PA é necessário para manter a perfusão cerebral adequada nesta área.⁵ Esta elevação pode ser benéfica até um limite a partir do qual aumenta o risco de edema cerebral e do déficit neurológico. Uma análise de estudo clínico em pacientes com AVCI que relacionou a PAS na admissão com desfechos observou uma curva em U; pacientes com PAS elevada tinham maior risco de recorrência do AVCI e aqueles com PAS baixa evoluíram com um número excessivo de mortes por doença arterial coronariana (DAC).⁶

O manejo da PA em adultos com AVC é complexo e desafiador devido a suas causas heterogêneas e suas consequências hemodinâmicas.⁷ As recomendações de tratamento requerem o reconhecimento do AVC, o tipo e os objetivos terapêuticos para o manuseio mais adequado da PA no paciente com AVC.

O diagnóstico baseia-se no exame clínico neurológico completo e na avaliação da gravidade do quadro pela escala do NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*). A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio possibilitam definir o tipo do AVC (AVCI em 85% ou AVCH em 15% dos casos) e o território

1. Setor de Cardiopatias Hipertensivas da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

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

Correspondência: Maria Teresa Nogueira Bombig, Setor de Cardiopatias Hipertensivas da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Loefgren 1350, Vila Clementino, São Paulo, SP, CEP 04040-001. mtbombig@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803232-7>

envolvido.^{8,9} A RNM é mais sensível do que a TC para os infartos cerebrais incipientes.¹⁰ A progressão da doença microvascular cerebral sob a forma lacunar e aumento no grau das hiperintensidades combinadas da substância branca relacionaram-se ao aumento substancial no risco de AVC a longo prazo quando avaliadas pela RNM em análise prospectiva de 907 participantes do estudo ARIC, que não tiveram AVC.¹¹

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO

O AVCH, hemorragia intracerebral aguda (HIC) espontânea e não traumática, é causa global significativa de morbidade e mortalidade. A PA elevada é altamente prevalente e aumenta o risco de complicações como a expansão do hematoma e morte, além de piorar o prognóstico da recuperação neurológica. No entanto, as evidências neste cenário, não são conclusivas quanto ao benefício da rápida redução da PA. O edema cerebral ocorre em 30% dos casos na maioria das vezes nas primeiras 24 h. Nesses casos, está indicado o tratamento cirúrgico com a craniectomia descompressiva e a transferência para centros especializados.¹²⁻¹⁴

As informações sobre a segurança e a eficácia do tratamento precoce intensivo para a redução da PA estão bem menos estabelecidas para pacientes com PA muito elevada (PAS sustentada > 220 mm Hg) na apresentação; pacientes com AVCH/HIC grande e grave ou pacientes que requerem descompressão cirúrgica. No entanto, dada a natureza consistente dos dados que associam pressão alta com desfechos clínicos ruins e alguns dados sugestivos para tratamento em pacientes com níveis iniciais de PAS pouco elevados, a redução precoce da PAS em pacientes com AVCH com níveis muito altos de PAS (> 220 mm Hg) parece ser sensata.

O desfecho secundário em um estudo clínico randomizado e uma visão geral dos dados de quatro estudos indicam que a redução intensiva da PA *versus* o tratamento de orientação para redução da PA está associada a maior recuperação funcional em 3 meses.¹³

Os dados de estudos clínicos randomizados sugeriram que a redução imediata da PA (para <140/90 mm Hg) dentro de 6 horas de um AVCH agudo era viável e segura podendo estar ligada a maior atenuação do crescimento absoluto do hematoma em 24 horas e estar associada a uma recuperação funcional um pouco melhor em sobreviventes. No entanto, um estudo recente que examinou imediatamente a redução da PA em 4,5 horas de um AVCH agudo revelou que o tratamento para atingir uma PAS alvo de 110 a 139 mm Hg não levou a uma taxa menor de morte ou incapacidade do que a redução padrão para uma meta de 140 a 179 mm Hg. Além disso, houve significativamente mais eventos adversos renais dentro de 7 dias após a randomização no grupo de tratamento intensivo do que no grupo de tratamento padrão. Juntos, nenhum dos dois ensaios principais avaliando o efeito da redução da PAS no período agudo após o AVCH espontâneo atingiu seus resultados primários de redução de morte e incapacidade grave em 3 meses.

A diretriz americana (2017 ACC/AHA) considera o tratamento da hipertensão em pacientes com AVCH/HIC espontânea e recomenda: 1) Em adultos que apresentam PAS maior que 220 mm Hg como razoável e uso de infusão intravenosa (IV) contínua de medicamentos e monitoramento rigoroso da PA para reduzir a PAS. 2) A redução imediata da PAS dentro de 6 horas do evento agudo para menos de 140 mm Hg em adultos que se apresentam com PAS entre 150 mm Hg e 220 mm Hg não é benéfica para reduzir a morte ou incapacidade grave e pode ser potencialmente prejudicial.¹³ (Figura 1).

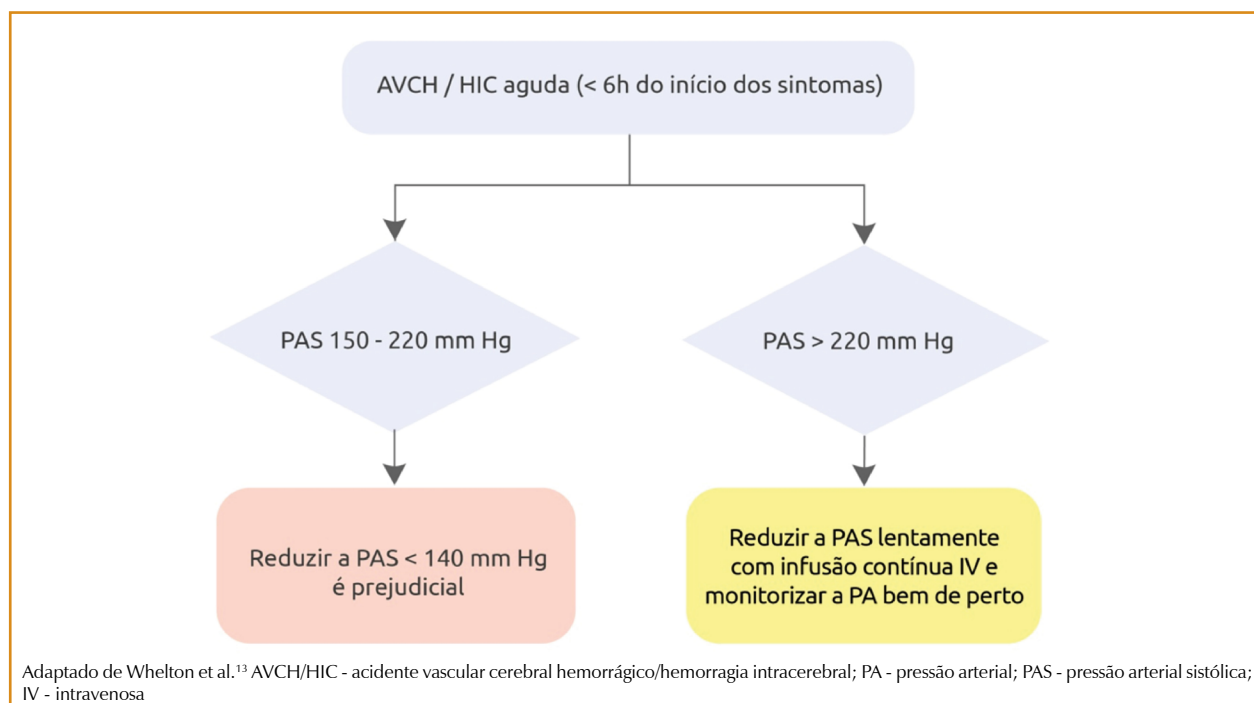


Figura 1. Algoritmo de tratamento da hipertensão em pacientes com AVCH/HIC espontânea.

Da mesma forma, a Diretriz Brasileira 2020¹⁴ orienta para indivíduos com apresentação aguda (< 6 h do início do AVCH): 1) PAS > 220 mm Hg – considerar a redução da PA com infusão IV contínua e o monitoramento frequente da PA.¹² 2) PAS entre 150 a 220 mmHg – reduzir a PA abaixo de 140 mmHg não apresenta benefícios para diminuir mortalidade ou incapacidade grave e é potencialmente perigoso.^{12,13} Considerar alvo de PAS < 180 mmHg.¹⁵

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

O AVCI é a segunda causa de morte mais comum e a segunda principal causa de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) perdidos em todo o mundo.¹⁶

A PA elevada é comum durante o AVCI agudo (ocorrendo em até 80% dos pacientes), especialmente entre pacientes com história de hipertensão. No entanto, a PA frequentemente diminui de forma espontânea durante a fase aguda do AVCI já em 90 minutos após o início dos sintomas. As preocupações teóricas compensatórias sobre a HA durante o AVCI agudo incluem o objetivo de aumentar a perfusão cerebral do tecido isquêmico, minimizando a exacerbação do edema cerebral e a transformação hemorrágica do tecido isquêmico, uma relação em forma de U entre a PA de admissão e resultados clínicos favoráveis, com as PAS e PAD ideais variando de 121 a 200 mm Hg e 81 a 110 mm Hg, respectivamente. É possível que exista uma faixa de PA ideal durante o AVCI agudo numa base individual, dependendo do subtipo de AVCI e outras comorbidades específicas do paciente. O início ou retomada precoce do tratamento anti-hipertensivo após AVCI agudo é indicado apenas em situações específicas: 1) pacientes submetidos à trombólise com ativador do plasminogênio tecidual, 2) pacientes com PAS > 220 mm Hg ou PAD > 120 mm Hg. Para o último grupo, deve-se ter em mente que a autorregulação cerebral na penumbra isquêmica do AVCI pode ser grosseiramente anormal e que a pressão de perfusão sistêmica seja necessária para o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio. A redução rápida da PA, mesmo para níveis mais baixos dentro da faixa hipertensiva, pode ser prejudicial. Para todos os outros pacientes com AVCI agudo, a vantagem de reduzir a PA precocemente para reduzir a mortalidade e a dependência (incapacidade funcional) é incerta, mas reiniciar a terapia anti-hipertensiva para melhorar o controle da PA a longo prazo é razoável após as primeiras 24 horas para pacientes que têm hipertensão preexistente e são neurologicamente estáveis.

As recomendações da diretriz americana (ACC/AHA 2017)¹³ para o tratamento da hipertensão em pacientes com AVCI agudo são: 1) Adultos com AVCI agudo e PA elevada elegíveis para tratamento com ativador do plasminogênio tecidual IV devem ter sua PA lentamente reduzida para menos de 185/110 mm Hg antes do início da terapia trombolítica. 2) Em adultos com um AVCI agudo, a PA deve ser inferior a 185/110 mm Hg antes da administração do ativador do plasminogênio tecidual IV e deve ser mantida abaixo de 180/105 mm Hg por pelo menos as primeiras 24 horas após o início da terapia medicamentosa. 3) Iniciar ou reiniciar a terapia anti-hipertensiva durante a hospitalização em pacientes com

PA maior que 140/90 mm Hg que estão neurologicamente estáveis é seguro e razoável para melhorar o controle da PA a longo prazo, a menos que esteja contraindicado. 4) Em pacientes com PA de 220/120 mm Hg ou superior que não receberam alteplase IV ou tratamento endovascular e não possuem condições comórbidas que requeiram tratamento anti-hipertensivo agudo, o benefício de iniciar ou reiniciar o tratamento da hipertensão nas primeiras 48 a 72 horas é incerto; pode ser razoável reduzir a PA em 15% durante as primeiras 24 horas após o início do AVC. 5) Em pacientes com PA inferior a 220/120 mm Hg que não receberam trombólise IV ou tratamento endovascular e não têm uma condição comórbida que requer tratamento anti-hipertensivo agudo, iniciar ou reiniciar o tratamento da hipertensão nas primeiras 48 a 72 horas após um AVCI agudo não é eficaz para prevenir a morte ou dependência. (Figura 2)

A Diretriz Brasileira de 2020 orienta que no AVCI a PA frequentemente diminui espontaneamente em um período de 90 a 120 minutos durante a fase aguda e faz as seguintes recomendações: 1) Em caso de AVCI com indicação de trombólise uma redução da PA < 185/110 mm Hg antes da terapia fibrinolítica.^{13,14,17} Caso a PA permaneça > 185/110 mm Hg, a terapêutica trombolítica não deverá ser administrada. Essa recomendação também se aplica a pacientes que serão submetidos à trombectomia.^{13,14,18} A PA deve ser mantida < 180/105 mm Hg nas primeiras 24h após trombólise. 2) A redução inicial da PA em 15% pode ser aplicada nos casos de PA muito elevada ($\geq 220/120$ mm Hg) e com outras emergências hipertensivas (EH) associadas (dissecção de aorta, eventos coronarianos agudos, eclâmpsia, pós-trombólise e/ou edema agudo de pulmão).^{13,14,17} 3) Em pacientes com PA $\geq 220/120$ mm Hg que não receberem trombolítico e não apresentam outras EH que necessitem de tratamento anti-hipertensivo, o benefício de iniciar ou reiniciar o tratamento da hipertensão nas primeiras 48 a 72h é incerto. Parece ser prudente reduzir a PA em 15% durante as primeiras 24 h após o início do AVCI.^{13,14,17} 4) Iniciar ou reiniciar a terapia anti-hipertensiva durante a hospitalização em pacientes com PA $\geq 140/90$ mm Hg, que estejam neurologicamente estáveis, é seguro para melhorar o controle de PA a longo prazo.^{13,14,17} 5) Nos demais casos de AVCI, a redução da PA em 5 a 7 dias após o evento tem efeitos neurológicos controversos, sendo necessária a individualização do tratamento.^{14,17}

PREVENÇÃO

Nos indivíduos mais jovens sem doença CV ou renal estabelecida, manter a PA na faixa ótima ou normal, com meta de 120/80 mm Hg, pode ser mais eficaz para a prevenção cerebrovascular primária. Para aqueles hipertensos com história de um ou mais episódios prévios de AVC, a meta mais adequada para a prevenção secundária deve ser avaliada conforme o tipo de AVC e o tempo pós-evento. Nos casos crônicos de prevenção secundária, o preconizado é manter a PAS entre 120 e 130 mm Hg.¹⁹ Nos mais idosos ou com doença coronária associada, situação relativamente comum, o fenômeno da curva J deve ser considerado quando a PA alcança valores abaixo de 120/70 mm Hg, com maior risco para eventos CV e mortalidade.²⁰

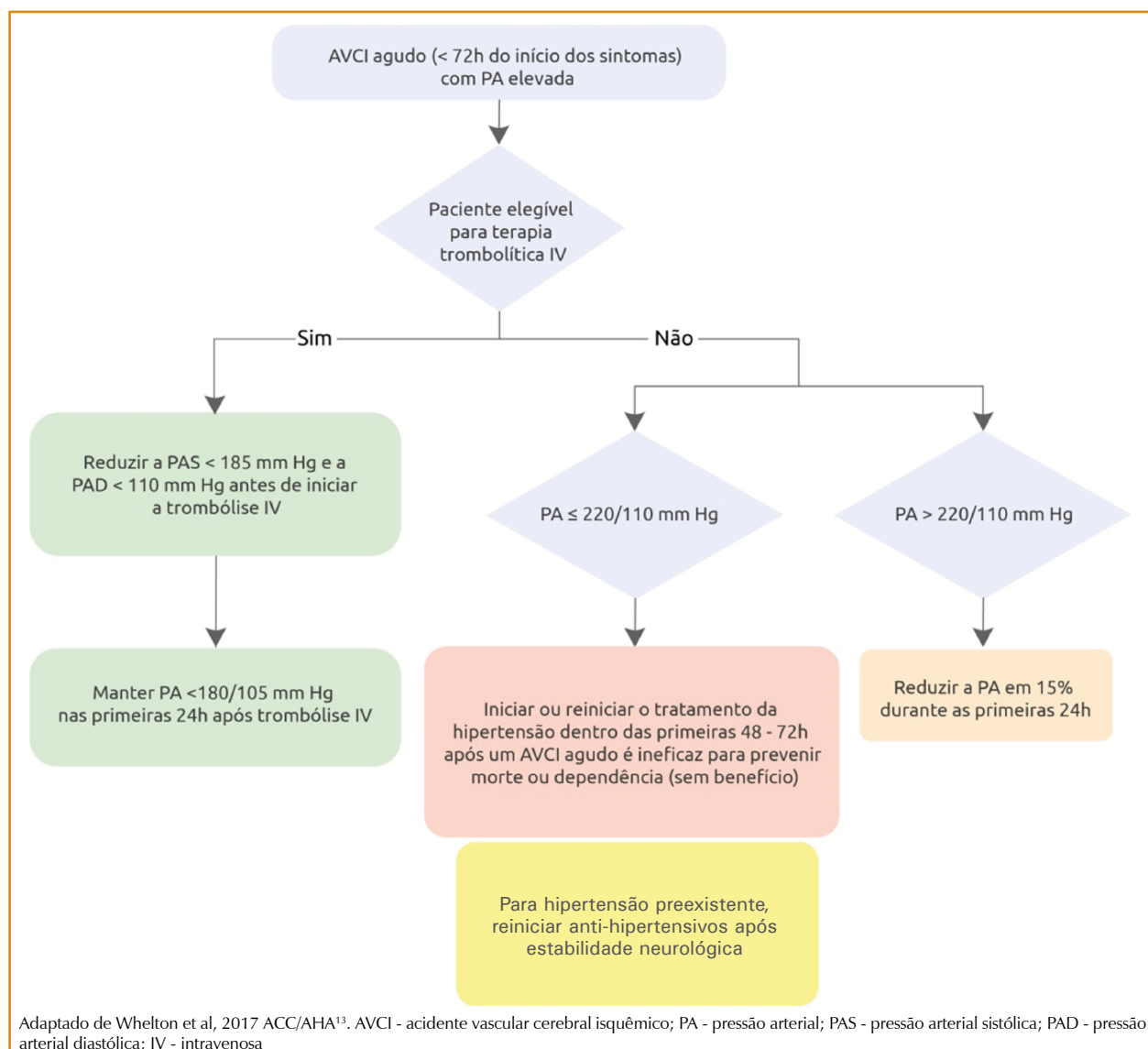


Figura 2. Algoritmo de tratamento da hipertensão em pacientes com AVCI agudo.

Dados recentes sobre a importância das hiperintensidades combinadas da substância branca/infartos cerebrais lacunares e sua progressão ao longo do tempo, para a previsão de AVC, foram avaliadas em análise prospectiva de 907 participantes do ARIC livres de AVC. A progressão moderada da doença cerebral microvascular foi significativamente associada a maior risco de AVC, e assim, parece que a progressão da doença cerebral microvascular se manifestando como novas lacunas e aumento no grau das hiperintensidades combinadas da substância branca está relacionada ao aumento substancial no risco de AVC a longo prazo.¹¹

Uma metanálise que incluiu 108 ensaios clínicos randomizados de medicamentos para redução da PA, com registro de eventos de doenças cardiovasculares e AVC, foi realizada para determinar a eficácia quantitativa de diferentes classes de medicamentos para reduzir a PA na prevenção de DAC e AVC e quem deveria receber tratamento. Verificaram as diferenças na PA entre o medicamento em estudo e placebo (ou grupo

controle que não recebeu o medicamento em estudo), (testes de diferença de pressão); 46 estudos compararam medicamentos (testes de comparação de medicamentos). Sete ensaios com três grupos randomizados caíram em ambas as categorias. Os resultados foram interpretados no contexto daqueles esperados da maior metanálise publicada de estudos de coorte, totalizando 958.000 pessoas. Foram 464.000 participantes, pessoas definidas em três categorias mutuamente exclusivas: participantes sem história de doença vascular, história de DAC ou história de AVC. Houve 41% (33% a 48%) de redução no AVC para uma redução da PA de 10 mm Hg sistólica ou 5 mm Hg diastólica, semelhante às reduções de 25% (DCV) e 36% (AVC) esperadas para a mesma diferença em PA da metanálise do estudo de coorte, indicando que o benefício pode ser explicado pela própria redução da PA. As cinco classes principais de medicamentos para reduzir a PA tais como tiazídicos, betabloqueadores, inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA)

e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) foram igualmente eficazes (dentro de alguns pontos percentuais) na prevenção de eventos coronarianos e AVC, com exceção dos BCC que tiveram um maior efeito preventivo sobre o AVC. Com exceção do efeito protetor extra dos betabloqueadores administrados logo após o infarto do miocárdio e do menor efeito adicional dos BCC na prevenção do AVC, todas as classes de medicamentos para reduzir a PA mostraram um efeito semelhante na redução de eventos coronarianos e AVC por uma dada redução na PA, excluindo efeitos pleiotrópicos. A redução proporcional nos eventos de DCV foi igual ou semelhante, independentemente da PA pré-tratamento e da presença ou ausência de DCV existente.²¹ As orientações sobre o uso de medicamentos para reduzir a PA podem ser simplificadas para que os medicamentos sejam oferecidos a pessoas com todos os níveis de PA. Esses resultados indicam a importância da redução da PA em todas as pessoas acima de uma certa idade, em vez de medi-la em todos e tratá-la em alguns.²¹

RECORRÊNCIA

O risco anual de um “AVC secundário” ou subsequente para um paciente que teve um AVC inicial ou AIT (ataque isquêmico transitório), é de aproximadamente 4%, e a taxa de mortalidade de casos é de 41% após um AVC recorrente versus 22% após um AVC inicial. Entre os pacientes com um AVC recente ou AIT, a prevalência de hipertensão pré-mórbida é de aproximadamente 70%.¹³ O risco de AVC recorrente é aumentado pela presença de PA elevada, e o tratamento anti-hipertensivo recomendado por diretrizes para reduzir a PA foi associado a uma redução no risco de AVC recorrente em 1 ano. As metanálises de ensaios clínicos randomizados mostraram uma redução de aproximadamente 30% no risco de AVC recorrente com terapias de redução da PA.¹³ Uma questão frequentemente levantada é se a presença de infarto cerebral clinicamente assintomático incidentalmente observado em imagens do cérebro (TC ou RNM) em pacientes sem história ou sintomas de um AVC ou AIT garante a implementação de medidas secundárias de prevenção de AVC. A lesão cerebral vascular clinicamente assintomática está sendo cada vez mais considerada como um ponto de entrada para terapias de prevenção de AVC secundário, porque esses infartos cerebrais aparentemente silenciosos estão associados a fatores de risco de AVC típicos, de forma acumulativa levando a deficiências neurológicas sutis e aumentando o risco de eventos de AVC sintomáticos.

O estudo PROGRESS (*The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*), estudo randomizado controlado com placebo – prevenção secundária do AVC com associação IECA e tiazídico (perindopril e indapamida) observou queda na PAS/

PAD respectivamente de 9/4 mm Hg e redução de 28% no desfecho primário em 6 meses, tanto em hipertensos como em não hipertensos. Este estudo de proteção contra AVC recorrente estabeleceu os efeitos benéficos da redução da PA em 6105 pacientes com doença cerebrovascular e as análises não forneceram evidências de uma relação da curva J entre o nível de PA e o risco de AVC entre pacientes com doença cerebrovascular e não identificaram em nenhum grupo de pacientes entre os quais uma redução mais intensa da PA não produziu maiores reduções de risco.²²

Embora a evidência para o uso de tratamento anti-hipertensivo para prevenir AVC recorrente em pacientes com AVC e PA elevada seja convincente, questões permanecem sobre quando exatamente iniciá-lo, que agente(s) específico(s) usar (se houver), quais alvos terapêuticos atingir e se a abordagem de tratamento deve variar de acordo com o mecanismo de AVC e o nível basal de PA.

As recomendações para o tratamento da hipertensão para prevenção do AVC secundário conforme a 2017 ACC/AHA são: 1) Adultos com hipertensão tratada anteriormente que tiveram um AVC ou AIT devem ser reiniciados com tratamento anti-hipertensivo após os primeiros dias do evento para reduzir o risco de AVC recorrente e outros eventos vasculares. 2) Para adultos que sofreram um AVC ou AIT, o tratamento com um diurético tiazídico, IECA ou BRA, ou o tratamento combinado de um diurético tiazídico mais IECA, é útil. 3) Adultos não tratados anteriormente para hipertensão que sofrem um AVC ou AIT e estão com uma PA estabelecida de 140/90 mm Hg ou superior devem receber tratamento anti-hipertensivo alguns dias após o evento para reduzir o risco de AVC recorrente e outros eventos vasculares. 4) Para adultos que sofrem um AVC ou AIT, a seleção de medicamentos específicos deve ser individualizada com base nas comorbidades do paciente e na classe farmacológica do agente. 5) Para adultos que experimentam um AVC ou AIT, uma meta de PA de menos de 130/80 mm Hg pode ser razoável. 6) Para adultos com AVC lacunar, uma meta alvo de PAS menor que 130 mm Hg pode ser razoável. 7) Em adultos não tratados anteriormente para hipertensão que apresentam um AVC ou AIT e estão com PAS menor que 140 mm Hg e PAD menor que 90 mm Hg, a utilidade de se iniciar o tratamento anti-hipertensivo não está bem estabelecida.¹³

CONCLUSÃO

Estudos futuros devem ter como alvo questões definidas de forma mais restrita, como o tempo e as metas ideais para a redução da PA, bem como a classe terapêutica ideal do agente anti-hipertensivo por tipo de paciente e tipo de evento.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–74. doi:10.1016/0140-6736(90)90878-9.
3. Staessen JA, Wang JC, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21(6):1055–76. doi:10.1097/00004872-200306000-00002.
4. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Intern Med*. 1986;146:66–8.
5. Oliveira Filho J, Silva SCS, Trabuço CC, Pedreira BB, Souza EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology*. 2003;61(8):1047–5. doi:10.1212/01.wnl.0000092498.75010.57.
6. Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, Sandercock PAG, IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33(5):1315–20. doi:10.1161/01.str.0000014509.11540.66.
7. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for

- recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45:2506–13. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.003666.
8. Truelsen T, Heuschmann PU, Bonita R, et al. Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke). *Lancet Neurol*. 2007;6(2):134-9.
 9. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.
 10. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–75.
 11. Koton S, Schneider ALC, Windham BG, Mosley TH, Gottesman RF, Coresh J. Microvascular Brain Disease Progression and Risk of Stroke: The ARIC Study. *Stroke*. 2020;51(11):3264-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030063.
 12. Hemphill III JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
 13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017ACC/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:e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
 14. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; [online].ahead print, PP.0-0. doi:10.36660/abc.20201238.
 15. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 16. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
 17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
 18. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296–306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
 19. Yannoutsos A, Tubiana CD, Safar ME, Blacher J. Optimal blood pressure target in stroke prevention. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):8-14. doi: 10.1097/WCO.0000000000000407.
 20. Béjot Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions. *J Neurol*. 2021;268(3):785-795. doi: 10.1007/s00415-019-09443-5.
 21. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
 22. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24(6):1201-8. doi: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86.

BIOMARCADORES LABORATORIAIS COMO PREDITORES DE PRÉ-ECLÂMPسيا

LABORATORY BIOMARKERS AS PRE-ECLAMPSIA PREDICTORS

Dilma do Socorro Moraes de Souza^{1,2}, Francisco Cézar Aquino³, Alan Souza da Luz³, João Victor Moura Alves³

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) caracteriza-se por um quadro clínico grave e multissistêmico em gestantes previamente normotensas e até o momento sem etiologia completamente esclarecida. Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido implicados na patogênese e biomarcadores vêm sendo estudados para rastreamento de PE, porém ainda precisam ser validados para detecção precoce deste estado hipertensivo, o que complica a previsão e o tratamento da PE.

Descritores: Pré-Eclâmpsia; Biomarcadores; Diagnóstico; Placentação.

ABSTRACT

Pre-eclampsia (PE) is a severe and multisystemic in previously normotensive pregnant women and, so far without fully clarified etiology. Several pathophysiological mechanisms have been implicated in the pathogenesis and biomarkers have been studied for PE screening, but they still need to be validated for early detection of this hypertensive state which complicates PE prediction and treatment.

Keywords: Pre-Eclampsia; Biomarkers; Diagnosis; Placentation.

INTRODUÇÃO

Os estados hipertensivos maternos são classificados em quatro categorias principais: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional.^{1,2}

A pré-eclâmpsia (PE) é um estado hipertensivo da gravidez caracterizado por uma nova hipertensão que surge após a vigésima semana de gestação em previamente normotensas, e comumente cursa com proteinúria e ou lesões em órgãos nobres.²⁻⁴

Esta síndrome hipertensiva é a principal causa de morbidade e mortalidade materno fetal e neonatal, sendo atribuída aos estados de PE 14% de mortes maternas e 500.000 mortes fetais anualmente em todo planeta. Mundialmente 2 a 8% das grávidas irão desenvolver quadros de pré-eclâmpsia.⁵⁻⁸

A PE caracteriza-se por desenvolver um quadro clínico grave, multissistêmico, e sem etiologia completamente esclarecida. Postula-se que a placenta desempenha um papel fundamental para o desenvolvimento de PE, partindo-se da observação da resolução dos quadros após a remoção desta estrutura gestacional.^{9,10}

Neste artigo faremos uma abordagem geral do quadro

evolutivo de pré-eclâmpsia, com foco nos biomarcadores utilizados como “screening” para predição precoce dos estados de PE.

A literatura disponível cita determinados fatores considerados como preditores de risco ao desenvolvimento de quadros de PE, dos quais fazem parte, a idade materna, história familiar, predisposição genética, tempo de convivência sexual, tabagismo materno, número de gestações, uso de anticoncepcionais, fertilização *in vitro* e condições médicas maternas, como hipertensão pré-existente, diabetes, doença renal crônica e obesidade. Determinadas condições associadas ao aumento da massa placentária, como gestações multifetais e mola hidatiforme, são incluídas como fatores de risco para o surgimento de PE. Condições menos comuns e que contribuem para o risco de desenvolver PE são trissomia 13, mulheres nascidas de gestações complicadas, hereditariedade, todas contribuindo para o risco do binômio materno-fetal.^{8,11,12}

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As principais diretrizes consideram critérios de PE a “uma nova” hipertensão que surge após a 20ª semana em grávidas sem histórico de hipertensão arterial.² Atenção deve ser despertada quanto ao diagnóstico correto de hipertensão arterial

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, PA, Brasil.

2. Fundação Pública Estadual Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém, PA, Brasil.

3. Faculdade De Medicina da Universidade Federal do Pará, PA, Brasil.

Correspondência: dsouza@cardiol.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803238-42>

em gestantes, considerando-se como pontos de corte níveis ≥ 140 mmHg de sistólica e/ou ≥ 90 de diastólica verificada em duas ocasiões com intervalo de 4h entre as aferições.² Atualmente os critérios de PE passaram a ser ampliados e incluem situações que cursam com ausência de proteinúria. Nesta situação as gestantes afetadas podem apresentar relação albumina/creatinina > 30 mg/mmol e/ou proteinúria > 300 mg/24h, ou 1 gr/l (2+) no teste da fita na urina.

Os quadros de PE podem vir associados a comorbidades tais como insuficiência renal, insuficiência hepática, lesões neurológicas, complicações hematológicas e insuficiência útero-placentária manifestada pelo retardo do crescimento fetal.¹²⁻¹⁴

A evolução para hipertensão grave apresenta como manifestações clínicas níveis pressóricos elevados ≥ 160 mmHg de sistólica e/ou 110 mmHg de diastólica seguida de trombocitopenia, elevação de transaminase, edema pulmonar, aparecimento de insuficiência renal e complicações cerebrais, distúrbios visuais e até convulsão do tipo grande mal; esta última quando surge, passa a se chamar de eclâmpsia.¹⁵

Os casos de PE apresentam-se bastante heterogêneos, e considera-se o tempo gestacional em semanas como período de aparecimento desse estado hipertensivo no curso da gestação. A PE chamada precoce é aquela que tem início antes da 34ª semana de gravidez e tardia quando surge após esse período.¹⁶

A PE que surge após 34ª semana é caracterizada como tardia e geralmente está associada com recém-nascidos grandes para a idade gestacional e obesidade materna.¹⁷

A ocorrência de casos precoces está associada com restrição do crescimento intrauterino. Determinados estudos de coorte como os desenvolvidos por Shear et al. que estudaram 155 gestantes (64%) com PE antes de 34 semanas observando que elas apresentaram restrições do crescimento intrauterino (RCIU).¹⁸ Outro estudo de coorte envolveu 176 casos de PE antes de 34 semanas, os autores corroboraram com este mesmo resultado.^{16,17}

PATOGÊNESE

Placentação normal

A PE é uma patologia humana, não sendo registrada em outras espécies. Do ponto de vista fisiológico, para acomodar o fluxo sanguíneo necessário ao desenvolvimento fetal ocorre alterações estruturais e adaptação dos vasos maternos. A transformação das artérias espirais de pequenas artérias musculares em grandes vasos tortuosos é necessária para acomodar o fluxo sanguíneo da placenta e para substituir o controle vasomotor das artérias maternas.¹⁹

Placentação Anormal

A literatura cita dois estágios envolvidos na patogênese da pré-eclâmpsia: placentação anormal no primeiro trimestre e posteriormente disfunção vascular sistêmica materna.²⁰ As pesquisas em relação as alterações placentárias na PE revelaram participação de fatores moleculares importantes na gênese das manifestações clínicas, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento da placenta (PIGF), tirosina quinase-1 tipo FMS solúvel (sFlt-1) e endoglina solúvel (sEng).

A ocorrência de PE se deve a prejuízo na placentação

causando isquemia placentária resultando no aumento de fatores antiangiogênicos (sFlt-1 e sEng) na circulação materna, que posteriormente agem antagonizando uma série de fatores pró-angiogênicos, como PIGF. A consequência disso é a redução na concentração de fatores angiogênicos e PIGFs na circulação materna durante o primeiro e segundo trimestre levando ao comprometimento da função endotelial e a quadros de PE precoce.²¹⁻²³

FATORES PRÓ-ANGIOGÊNICO E ANTI-ANGIOGÊNICO

A angiogênese placentária normal é o mecanismo essencial para formar uma boa perfusão placentária no sentido de estabelecer um ambiente uterino adequado para garantir o crescimento normal do feto. Fatores pró-angiogênicos desempenham um papel fundamental neste processo.²⁴

A literatura científica trabalha com a hipótese de desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e anti-angiogênicos como sendo patogênicos da PE, afetando a remodelação das artérias espirais uterinas e a angiogênese.²⁵

Com referência às evidências existentes, citaremos vários fatores pró-angiogênicos e fatores anti-angiogênicos que podem estar associados com PE, todos os quais são proteínas, a exemplo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) pertencente a um grupo de glicoproteínas diméricas, e muito estudado atualmente, apresenta vários subtipos, como VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F e fator de crescimento placentário (PIGF), que podem se ligar especificamente a receptores do VEGF como VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3.²⁵ O VEGF pode aumentar a permeabilidade vascular e a vasodilatação por meio do óxido nítrico, reduzindo o tônus vascular e a pressão arterial.²⁴

O VEGF pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da PE. Kurtoglu et al. descobriram que o VEGF sérico em pacientes com PE grave foi significativamente maior do que em pacientes com PE leve em grávidas normais e interpretaram que o VEGF poderia ser um indicador importante para prever a gravidade da PE.²⁶

O VEGF e o PIGF são importantes durante todo o período de desenvolvimento embrionário, devido a participação desses fatores na angiogênese. Os fatores sFlt-1 e a endoglina solúvel (sEng) apresentam atividade anti-angiogênica. As evidências têm demonstrado que um desequilíbrio entre esses fatores está associado ao início da pré-eclâmpsia.²⁷

Inúmeras hipóteses tentam justificar o desenvolvimento e a gravidade da PE. Neste raciocínio os pesquisadores entendem como uma síndrome placentária que depende da presença da placenta para sua ocorrência, uma vez que se observa o aparecimento na mola hidatiforme.¹⁹

Estudos com biópsia registraram que placentas pré-eclâmpicas apresentavam aterosclerose, estreitamento esclerótico de artérias e arteríolas, deposição de fibrina e infartos, consistentes com hipoperfusão placentária secundária. Várias publicações trabalham com a hipótese do remodelamento anormal das artérias espirais e tendo como gatilho inicial a isquemia placentária causando restrição do crescimento fetal.²⁸⁻³⁰

Investigações experimentais dos perfis metabólicos da placenta de gestantes observaram participação de

mediadores moleculares que regulavam a expressão de determinados genes os quais seriam estimulados por hipóxia, como a eritropoetina, fator de crescimento endotelial vascular, óxido nítrico sintetase e expressão de HIF1 em placentas humanas. Níveis de HIF1 α persistentemente elevados poderiam indicar estresse placentário e prever o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.³⁰

O estresse oxidativo pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento normal ou defeituoso da placenta, influenciando em mecanismos de desequilíbrio entre fatores pro oxidante e antioxidantes responsáveis pelo remodelamento defeituoso das artérias espirais.^{31,32}

Estudos experimentais em modelos de animais têm demonstrado um papel primordial de mecanismos imunológicos no qual as células natural “killer” da decídua estariam envolvidas no remodelamento das artérias espirais. incompatibilidade materna com receptores placentários são vistos como um dos fatores desencadeantes de PE. Da mesma forma antígenos paternos parecem compartilhar tais mecanismos.³³

BIOMARCADORES SÉRICOS COMO PREDITORES DE PE

As diretrizes internacionais e nacionais sugerem rastreamento da PE no primeiro trimestre, alguns modelos levam em conta a história clínica materna, fatores de risco associados à ultrassonografia com Doppler, este último verifica se há resistência ao fluxo nas artérias uterinas. Além disso podem ser adicionados exames laboratoriais que avaliam a angiogênese como dosagem da endoglina solúvel, PlGF (*placental endotelial growth factor* (*sFlt-1 soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1*) e razão sFlt-1/PlGF tidos como promissores, porém não atingiram níveis de indicação assim como ainda não estão disponíveis na prática clínica.³⁴

FATOR DE CRESCIMENTO DERIVADO DA PLACENTA (PLGF)

Trata-se de uma glicoproteína dimérica, pertencente à família dos fatores de crescimento vascular (VEGF) sendo sintetizada no citotrofoblasto viloso e extra viloso, com propriedades angiogênicas e pró-inflamatórias. Níveis baixos deste marcador bioquímico entre 11ª a 13ª semana de gestação ou sFlt-1 em níveis elevados são capazes de prever PE, de acordo com estudos mais recentes. Esses marcadores isolados têm baixa sensibilidade na predição de PE, porém quando realizada a relação entre ambos (sFlt-1/PlGF) mostrou uma melhor sensibilidade.³⁵⁻³⁷

ENDOGLINA SOLÚVEL (SENG)

A endoglina é uma proteína ligada à membrana a qual promove a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais e inibe a apoptose, desempenha um papel antiangiogênico ao inibir a ligação do fator transformador de crescimento- β 1 (TGF β 1) ao seu receptor nas células endoteliais. Pode afetar a permeabilidade dos vasos sanguíneos *in vivo* para causar hipertensão, e também pode inibir a angiogênese capilar *in vitro*.^{38,39}

Estudos têm demonstrado que os níveis séricos de SeNG podem aumentar nos últimos dois meses de gravidez

normal e surgimento de um pico mais rápido na PE durante o início da doença, podendo estar associado à gravidade. Além disso, pode desempenhar um papel sinérgico com sFlt1 na patogênese da PE. Portanto, alguns pesquisadores acreditam que o aumento da SeNG no sangue e o aumento da razão sFlt1: PlGF podem prever a ocorrência de pré-eclâmpsia.^{40,41}

BIOMARCADORES FÍSICOS

Índice de pulsabilidade da artéria uterina: é um marcador biofísico que avalia a circulação útero-placentária, e ele é calculado pela resistência das artérias uterinas obtidas pelo ultrassom com Doppler (USD). É citado como capaz de prever o risco de PE pelas diretrizes internacionais e nacionais, porém sem atingir níveis de evidência. O ultrassom com Doppler avalia a resistência do fluxo nas artérias uterinas, apresenta correlação histológica e clínica com a gravidade da PE. Com o avanço da gestação há uma redução da resistência do fluxo de maneira fisiológica. O aumento da impedância do fluxo nas artérias uterinas demonstra placentação anormal, manifestada por mudanças na velocidade do fluxo útero-placentário. A medida do índice de pulsabilidade das artérias uterinas é melhor reproduzível no primeiro trimestre.^{42,43}

O USD está indicado entre 20 e 22 semanas tendo boa correlação com PE tardia (acima de 34 semanas) e retardo do crescimento intrauterino (RCIU). Quando o USD é realizado no primeiro trimestre da gestação, o índice de pulsabilidade da artéria uterina tem menor acurácia, podendo ser mais fidedigno quando auxiliado pela história clínica e investigação das comorbidades associadas.³⁵

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)

Estudos observacionais têm demonstrado que mulheres que desenvolveram PE apresentavam pressão arterial sistólica e pressão arterial média mais elevadas pela MAPA, antes do início da doença, apresentando valores preditivos positivos mais elevados, quando comparados com leituras das pressões arteriais sistólicas ou diastólicas isoladas. A MAPA realizada no primeiro trimestre costuma ser afetada pelo peso materno, altura, idade, raça, origem, tabagismo, história familiar prévia de PE e história de hipertensão crônica. Consequentemente, a combinação desses preditores pode ser benéfico na seleção das pacientes para o monitoramento e intervenção precoce durante a gravidez.^{44,45}

OUTRAS MODALIDADES PROPOSTAS PARA “SCREENING” DE PE

Várias estratégias de triagem, para detecção precoce dos casos de PE vem sendo experimentadas nos estudos, incluindo desde a história materna, fatores de risco, marcadores séricos e biofísicos. Kumar et al. analisando uma combinação de índice de massa corpórea (IMC), PAM (pressão arterial média) Doppler e índice de pulsabilidade das artérias uterinas tiveram correlação distinta com início de hipertensão arterial, tendo sensibilidade e especificidade de 76% e 80% respectivamente. Este fato foi corroborado pelos estudos de Poon et al. que avaliaram o risco de PE e

encontraram sensibilidade de 76% com esta combinação quando utilizaram somente a história materna.^{45,46}

A FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) apoia escores de rastreamento de PE no primeiro trimestre da gestação, a qual combina história materna, medida da pressão arterial média avaliada pela MAPA (Monitorização da pressão arterial), índice de pulsabilidade das artérias uterinas mensurada pelo US com Doppler, e PIGF. A Tabela 1 demonstra os fatores de risco maternos incluídos na estratégia de *screening* de PE apoiados pela FIGO.⁴⁵

CONCLUSÃO

Como vimos, há muito espaço para melhorias e para identificar e validar biomarcadores novos e mais precisos para a previsão de PE. Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido implicados na patogênese da PE, no entanto, atualmente os mecanismos envolvidos por trás desta doença ainda permanecem incompletamente elucidados, o que complica a previsão e o tratamento da PE.

REFERÊNCIAS

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658.
3. World Health Organization (WHO). WHO Recommendations for Prevention and Treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research, 2011. Acesso em 9/8/2021. Disponível em: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/
4. Savaj S, Nosrati D, Vaziri. An overview of recent advances in pathogenesis and diagnosis of preeclampsia Iran J Kidney Dis. 2012 Sep;6(5):334-8.
5. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1299-306.
6. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.* 2008; 21: 521-6. doi: 10.1038/ajh.2008.20.
7. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control.* 2016;9:79–94. doi: 10.2147/IBPC.S77344.
8. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):391-403. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
9. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Laura AM, Christianne JM, Justus HG. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016; 387:999-1011. doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
10. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.
11. Roberts JM, Escudero C: The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012; 2:72-83. doi: 10.1016/j.preghy.2012.01.001
12. Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A retrospective study. *PLoS One.* 2011;6(10): e26937.
13. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy hypertension.* 2014;4(2):97-104.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task force on hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–31.
15. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia:

Tabela 1. Características maternas, história clínica e obstétrica para “screening” de PE no primeiro trimestre.

1- Idade materna
2- Peso materno em kg
3- Altura materna em cm
4- Etnia materna
5- História obstétrica pregressa: nulíparas, parentes sem pré-eclâmpsia prévia
6- Paridade com pré-eclâmpsia prévia
7- Intervalo entre gestações em anos
8- História familiar de pré-eclâmpsia (mãe)
9- Método de concepção: espontâneo, indução da ovulação, fertilização <i>in vitro</i>
10- Hábito de fumar
11- História de hipertensão crônica
12- História de diabetes <i>mellitus</i> : tipo 1, tipo 2, ingestão de insulina
13- História de lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome antifosfolípide

Fonte: modificado da referência 45.

- pathogen-esis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:275–89.
16. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal obesity and the risk of early-onset and late-onset hypertensive disorders of pregnancy *Obstet Gynecol.* 2020;136:118–27.
 17. Rasmussen S, Irgens LM & Espinoza J Maternal obesity and excess of fetal growth in pre-eclampsia. *BJOG.* 2014 Oct;121(11):1351-7. doi: 10.1111/1471-0528.12677.
 18. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1119–1125.
 19. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967 Apr;93(2):569-79. doi: 10.1002/path.1700930218.
 20. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res.* 2019;124:1094–112.
 21. Lockwood CJ, Krikun G, Caze R, Rahman M, Buchwalder LF, Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127: 67-72.
 22. Milkat B, Gellhaus A, Wagner N, Birdir C, Kimmig R, Koninger A. Early detection of maternal risk for preeclampsia. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012; 2012: 172808. doi: 10.5402/2012/172808.
 23. Crispi F, Llorba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31:303-9. doi: 10.1002/uog.5184
 24. Pratt A, Da Silva Costa F, Borg AJ, et al. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia. *Angiogenesis.* 2015;18:115-123. doi:10.1007/s10456-014-9452-3
 25. Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro A, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract.* 2018; 214:7-14. Doi: 10.1016/j.prp.2017.10.021
 26. Kurtoglu E, Avci B, Kokcu A, et al. Serum VEGF and PGF may be significant markers in prediction of severity of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29:1987-92. Doi: 0.3109/14767058.2015.1072157
 27. Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, de Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin Chim Acta* 2015;447:34–8.
 28. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest.* 1997 May 1;99(9):2139-51. doi: 10.1172/JCI119387.
 29. Zhou Y, Damsky CH & Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99:2152–64.

30. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest.* 2000;105(5):577-87. doi: 10.1172/JCI8316.
31. Sedeek M, Gilbert JS, LaMarca BB, et al. Role of reactive oxygen species in hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats. *Am J Hypertens.* 2008 Oct;21(10):1152-6. doi: 10.1038/ajh.2008.239.
32. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Jun;25(3):287-99. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
33. Chazara O, Xiong S, Moffett A. Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. *J Leukoc Biol.* 2011 Oct;90(4):703-16. doi: 10.1189/jlb.0511227.
34. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310.
35. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014; 2014:29739.
36. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 161.e1-161.e11.
37. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control.* 2016;9:79-94.
38. Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, et al. Is the imbalance between pro-angiogenic and antiangiogenic factors associated with preeclampsia?. *Clin Chim Acta.* 2015;447:34-38. Doi:10.1016/j.cca. 2015.05.004
39. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642-9. Doi: 10.1038/nm1429
40. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992-1005. Doi:10.1056/NEJMoa055352
41. Liu Z, Afink GB, Dijke PT. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin are elevated circulating anti-angiogenic factors in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012; 2:358-67. Doi: 10.1016/j.preghy. 2012.06.003
42. Carbillion L, Perrot N, Uzan M, Uzan S. Doppler ultrasonography and implantation: A critical review. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16:327-32.
43. Carbillion L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta.* 2001;22:795-9.
44. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. *J Family Reprod Health.* 2019 Jun;13(2):56-69.
45. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-1.
46. Kumar M, Gupta U, Bhattacharjee J, et al. Early prediction of hypertension during pregnancy in a low-resource setting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132:159-64.
47. Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A retrospective study. *PLoS One.* 2011;6(10): e26937.

DOENÇA CORONARIANA SINTOMÁTICA EM IDOSA COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA

SYMPTOMATIC CORONARY DISEASE IN ELDERLY WOMAN WITH TRUE RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Marcos Alexandre Frota da Silva¹, Rafael Marques Calazans¹, Egli Belinazzi Quadrado¹, Roberto Dischinger Miranda¹

RESUMO

Caso clínico de uma paciente idosa, com diagnóstico de hipertensão arterial há mais de 10 anos previamente controlada evoluindo com sintomas sugestivos de doença arterial coronariana sintomática em conjunto com descontrole da hipertensão arterial. Durante o seguimento foi possível confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial resistente não controlada e a possível associação com descompensação da doença coronariana na forma de equivalente anginoso. Após ajuste medicamentoso, levando em consideração o risco cardiovascular individual da paciente e a avaliação geriátrica, as metas pressóricas e o controle sintomático da lesão de órgão-alvo foram alcançados com sucesso. Destaca-se a importância do diagnóstico preciso da hipertensão arterial resistente assim como seu controle, em especial na população idosa onde a prevalência de comorbidades e lesões de órgão alvos é maior.

Descritores: Hipertensão Resistente; Idosos; Doença Arterial Coronariana.

ABSTRACT

Clinical case of an elderly patient, diagnosed with hypertension for more than 10 years, previously controlled, evolving with symptoms suggestive of symptomatic coronary artery disease simultaneously with uncontrolled hypertension. During follow-up, it was possible to confirm the diagnosis of uncontrolled resistant arterial hypertension and the possible association with decompensated coronary disease in the form of anginal equivalent. After medication adjustment, taking into account the patient's individual cardiovascular risk and geriatric assessment, blood pressure goals and symptomatic control of target organ damage were successfully achieved, emphasizing the importance of accurate diagnosis of resistant hypertension as well as its control in particular in the elderly population, where the prevalence of comorbidities and target organ damage is higher.

Keywords: Resistant Hypertension; Elderly; Coronary Artery Disease.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das meta 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.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). A classificação da doença em HAR-C e

HAR não controlada (HAR-NC), incluindo a HAR refratária (HAR-Ref), um fenótipo extremo de HAR-NC em uso de cinco ou mais anti-hipertensivos, é uma proposta que ganha espaço na literatura.¹

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.¹ No Brasil, um estudo multicêntrico utilizando a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) mostrou uma prevalência de HAR de 11,7%.²

A HAR é mais prevalente em idosos, obesos e afrodescendentes, bem como em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes melito, nefropatia crônica, síndrome

1. Seção Cardiovascular, Disciplina de Geriatria e Gerontologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil.

Correspondência: Marcos Alexandre Frota da Silva. Seção Cardiovascular, da Disciplina de Geriatria e Gerontologia (DIGG) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Botucatu, 740 - Térreo. Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil. CEP 04023-062. marcos.alexandre@huhsp.org.br

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803243-7

metabólica, elevada ingestão de álcool e/ou sal e sedentarismo.³ A HAR costuma estar relacionada à pseudoresistência, causas secundárias de hipertensão e fatores terapêuticos, como fármacos inapropriados ou em doses insuficientes e à baixa adesão ao tratamento.³

Diante da suspeita clínica de HAR, é necessário verificar a confirmação diagnóstica e a primeira etapa na investigação é a exclusão das causas de pseudoresistência ou causas relacionadas aos fatores terapêuticos, tais como falta de adesão ao tratamento (farmacológico e não farmacológico), posologia inadequada e técnica imprópria de aferição da PA, além do efeito do avental branco.^{1,3} É importante ressaltar que a HAR verdadeira, diagnosticada pela MAPA, tem o dobro do risco CV em comparação à HAR relacionada a efeito do avental branco. As médias de PA obtidas nos três períodos da MAPA demonstraram ser preditores independentes para ocorrência de eventos e mortalidade CV, enquanto a PA medida no consultório não demonstrou valor prognóstico.⁴

Diversas alterações cardíacas, tais como HVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) e isquemia miocárdica, podem ser observadas em pacientes com HAR. A HVE é um preditor independente de insuficiência cardíaca, doença arterial coronária (DAC), arritmias e acidente vascular encefálico.¹ Cerca de um terço dos pacientes com HAR têm diagnóstico de DAC. Contudo, mesmo na ausência de DAC manifesta, até 28% dos pacientes com HAR apresentam isquemia miocárdica, a qual pode resultar de diminuição na reserva coronária, de aumento no consumo de oxigênio miocárdico, especialmente nos portadores de HVE, e de aumento na rigidez arterial.^{1,5,6}

Nesse relato de caso descrevemos o diagnóstico da HAR em uma paciente idosa, o impacto do seu controle sobre as lesões de órgão-alvo (LOA) e a importância da individualização das metas pressóricas de acordo com as demandas geriátricas dessa população tão heterogênea.

RELATO DE CASO

Identificação

M.T.H, 82 anos, mulher, negra, viúva, >11 anos escolaridade, advogada, mora sozinha, conta com ajuda dos dois filhos se necessário, natural e procedente de São Paulo.

Queixa Principal

Desconforto no peito há dois meses

História Patológica da Moléstia Atual

Paciente comparece em consulta de rotina no ambulatório de Geriatria Cardiovascular da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), relatando ter notado há cerca de dois meses sensação de desconforto em região retroesternal e epigástrica que dura alguns minutos, sempre associada a momentos de estresse emocional no trabalho ou durante as sessões de fisioterapia motora (*pilates*) que realiza 3 vezes/semana.

Nega ter percebido alívio com repouso imediato durante os episódios citados. Atividades habituais como caminhar ou subir escadas não provocam dor, desconforto, dispneia ou outros sintomas.

Interrogatório Sobre os Diversos Aparelhos

Relata diversos picos pressóricos nas medidas de PA fora do consultório que costuma realizar com seu aparelho domiciliar como orientada nas consultas prévias, apesar de manter o uso regular de todas as medicações habituais. Dieta sem restrições. Nega tabagismo e etilismo.

Medicações de Uso Regular

Ramipril 10 mg 1x/manhã; indapamida 1,5 mg 1x/manhã; anlodipino 10 mg 1x/noite; Atorvastatina 80 mg 1x/noite.

Antecedentes Pessoais

Hipertensão Arterial com diagnóstico há 30 anos, previamente controlada. Dislipidemia e Obesidade.

Avaliação Geriátrica Ampla (AGA)

Sem queixa de memória e bom desempenho nos testes cognitivos; humor eutímico; independente e autônoma para atividades da vida diária; ausência de déficits sensoriais limitantes; suporte social suficiente; hígida e sem risco de sarcopenia e/ou fragilidade.

Exame Físico

Bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço. Eupneica em ar ambiente, corada, hidratada, anictérica, acianótica. Peso: 82,3Kg; Altura: 168cm; IMC: 29,15 Kg/m²; Força de preensão palmar (FPP): 20Kg; Circunferência da panturrilha esquerda: 35cm; Velocidade de marcha (VM): 1,0 m/s. PA MSE sentada: 167 x 98 mmHg e FC: 94 bpm; PA MSD sentada: 165 x 95 mmHg e FC: 92 bpm; PA MSD após 3 minutos em posição ortostática: 160 x 92 mmHg e FC: 86 bpm.

Cabeça e pescoço: sem sopros audíveis, sem turgência jugular. Ausculta cardíaca: Ritmo cardíaco regular, B2 hiperfonética, sem sopros audíveis.

Ausculta pulmonar: Murmúrio vesicular fisiológico, sem ruídos adventícios. FR: 19 irpm. Oximetria: 96%.

Abdome: Plano, flácido, indolor, sem sopros.

Extremidades: Pulsos periféricos presentes, edema discreto em membros inferiores.

Hipóteses Diagnósticas

- Hipertensão arterial resistente não controlada
- Angina atípica
- Doença aterosclerótica coronariana sintomática

Conduta

Inicialmente foram solicitados exames complementares para confirmação do diagnóstico de HAR, para investigação de possíveis causas secundárias de HA e para o rastreio de LOA. Os exames foram: MAPA, polissonografia basal, ultrassom doppler de artérias renais, eletrocardiograma, ecocardiograma, teste ergométrico e albuminúria/urina 24 horas e exames laboratoriais (função renal, dosagens hormonais, eletrólitos, etc).

Levando em consideração o histórico pessoal prévio de boa adesão ao tratamento e controle adequado da HA documentado ao longo do seguimento neste ambulatório a paciente foi instruída a manter por ora o esquema de medicações atuais e foi reorientada quanto à manutenção das MEVs (atividade física regular leve, dieta hipossódica e controle do peso/obesidade).

Exames Complementares

Valores Anormais de Pressão Arterial (Sistólica/diastólica, mmHg) segundo a VI Diretrizes de MAPA*		
	Paciente	Valores Anormais
24 horas	159/76	>130/80
Vigília	166/80	>135/85
Sono	144/69	>120/70

Figura 1. MAPA de 24 horas com comportamento anormal de pressão arterial sistólica.



Figura 2. Eletrocardiograma com sinais de sobrecarga ventricular esquerda.

Estruturas e Parâmetros				
Valores Normais				
AO	34 mm	21-37 mm	Fração de Encurtamento	38,00 %
AE	40 mm	28-40 mm	Fração de Ejeção	0,68 %
VD	22 mm	10-26 mm		
SIV	10 mm	07-11 mm	Volume VE:	118,24 ml
PPVE	10 mm	07-11 mm	Índice de Massa do VE:	109,22 g/m ²
DDVE	50 mm	38-52 mm		
DSVE	31 mm	26-34 mm	Espessura da parede VE:	0,40 %

Figura 3. Ecocardiograma com hipertrofia ventricular esquerda (índice de massa do VE > 95g/m² em mulheres).

Teste Ergométrico

Teste realizado seguindo critérios do protocolo de Bruce modificado. Os traçados eletrocardiográficos apresentaram depressão do segmento ST de até 2,0mm em D2-D3-AvF de morfologia ascendente lento, no pico do esforço físico, com retorno aos níveis basais no primeiro minuto da fase de recuperação. Teste ergométrico com sinais eletrocardiográficos sugestivos de isquemia induzida pelo esforço máximo. Capacidade funcional regular.

Polissonografia Basal

Dentro dos padrões de normalidade.

USG rins, vias urinárias e doppler de artérias renais

Dentro dos padrões de normalidade.

Evolução

A MAPA de 24 horas em uso de ramipril 10 mg 1x/manhã; indapamida 1,5 mg 1x/manhã e anlodipino 10 mg 1x/noite foi capaz de afastar pseudoresistência e confirmar o diagnóstico de HAR.

O resultado dos demais exames complementares descartaram causas secundárias para HAR.

Confirmou-se as LOAs, com a presença de hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma, além de DAC pela isquemia esforço induzida no teste ergométrico.

Após os resultados dos exames realizados foi adicionado ao esquema medicamentoso ácido acetilsalicílico 100mg/dia, devido à confirmação de DAC sintomática, e introduzida como quarta droga anti-hipertensiva um beta-bloqueador com ação vasodilatadora.

Foi optado pelo carvedilol 6,25 mg 12/12h, como dose inicial. A paciente teve boa tolerância e ausência de efeitos adversos, mas apenas uma resposta positiva parcial nos controles pressóricos e na FC após 4 semanas de uso regular da nova medicação. Deste modo, foi realizado ajuste da dose do carvedilol para 12,5 mg 12/12h, com o qual foi possível atingir as metas pressóricas e de FC.

Seis meses após o início da mudança no esquema de tratamento farmacológico a paciente relatava desaparecimento completo dos episódios de desconforto torácico e a autome-dida de pressão arterial (AMPA) com 7 medidas aferidas ao longo de 72 horas mostrou valores normais (utilizando como referência os valores já preconizados pela monitorização residencial da pressão arterial [MRPA]).

Tabela 1. Exames laboratoriais.

Hemograma completo	Dentro dos padrões de normalidade
PCR Ultrassensível (mg/dL)	0,6
Ureia/Creatinina (mg/dL)	33/0,9
Sódio/Potássio (mmol/L)	138/4,8
Gasometria venosa	Sem alcalose metabólica
Glicemia de jejum (mg/dL)	92
Hemoglobina glicada	5,4%
Albumina (g/dL)	4,5
TSH (μUI/mL)	4,1
T ₄ livre (ng/dL)	1,628
Colesterol total (mg/dL)	180
LDL/HDL (mg/dL)	48/40
Triglicérides (mg/dL)	130
AST/ALT (U/L)	21/13
CPK (U/L)	80
Cortisol matinal 8 horas	normal
Relação AP/ARP	normal
Albuminúria/urina 24 horas	normal

Tabela 2. AMPA de controle após introdução do betabloqueador ao esquema anti-hipertensivo.

Dia 1	Dia 1	Dia 2	Dia 2	Dia 3	Dia 3	Dia 3	
130x80	128x78	129x75	131x80	128x77	124x76	128x75	mmHg
FC 62	FC 60	FC 63	FC 64	FC 64	FC 62	FC 65	bpm

Mediana das 7 medidas de PA: 128x77

DISCUSSÃO

É sabido que o avanço da idade leva à convivência com doenças crônicas, incapacitantes, que pode comprometer a autonomia das pessoas. Dentre elas, destacam-se as doenças cardiovasculares (DCV).^{3,6} O envelhecimento é fator de risco para a maioria das DCV, assim como de inúmeras outras

comorbidades, tornando os idosos o grupo etário de maior heterogeneidade e complexidade.⁶

A HAR, controlada ou não, está associada a maior prevalência de LOA e a maior risco CV e de mortalidade, quando comparada à hipertensão arterial controlada. Por isso, a investigação de LOA na HAR é fundamental para complementar a estratificação de risco e estabelecer o prognóstico.^{3,7}

No Brasil, a prevalência de hipertrofia ventricular (HVE) em pacientes com HAR, avaliada por ecocardiografia, varia de 68 a 87%, sendo a HVE concêntrica o padrão geométrico mais encontrado nesses indivíduos.¹

O tratamento da HAS no paciente idoso representa um grande desafio, uma vez que se trata de um grupo heterogêneo, com multimorbidades, e maior incidência de distúrbios cognitivos, quedas, polifarmácia e síndrome da fragilidade. Portanto, no idoso, as metas terapêuticas devem ser individualizadas, baseadas no julgamento da equipe multidisciplinar e considerar suas preferências.⁶

A MAPA é fundamental no cenário da HAR em idosos, pois a medida de PA no consultório costuma ser mais elevada em relação à medida domiciliar e o efeito do avental branco é muito frequente nessa população.^{1,3}

As intervenções claramente benéficas nos indivíduos adultos, de forma geral, também o são nos idosos. Entretanto, as particularidades da avaliação do idoso são fundamentais. A avaliação dos pacientes idosos deve ser realizada por intermédio da AGA que contempla no mínimo quatro principais dimensões, que são a capacidade funcional, as condições médicas, o funcionamento social e a saúde mental. A AGA prioriza o estado funcional e a qualidade de vida, utilizando instrumentos de avaliação, facilitando a comunicação entre os membros da equipe interdisciplinar.⁶

Idosos independentes, com expectativa de vida ativa longa, devem ser tratados de forma abrangente, combinando prevenção e intervenção. Por outro lado, os pré-frágeis e frágeis necessitam de maior atenção às necessidades e prioridades individuais, assim como ao risco/benefício para decisão terapêutica individualizada.^{6,8}

No idoso tem-se estabelecida meta de controle de pressão arterial sistólica (PAS) < 140 mmHg. Recente estudo recomendando que mesmo no idoso com doença coronariana esta meta seja mais rigorosa (se tolerada, < 130 mmHg), não tendo sido verificada a curva J nem eventos indesejáveis relacionados à redução da PA diastólica.^{6,9}

A recomendação das III Diretrizes em Cardiogeriatría para o idoso ≥ 65 anos de idade, sem critérios de fragilidade, considerado um idoso robusto, são de níveis de PAS ≤ 130 mmHg. Para o paciente ≤ 80 anos de idade, sem fragilidade, pode-se considerar níveis pressóricos de PAS < 140 mmHg; nos pacientes ≥ 80 anos e PAS ≥ 160 mmHg, pode-se admitir

uma redução inicial da PAS entre 150 e 140 mmHg; no idoso frágil ou com múltiplas comorbidades, a meta terapêutica deve ser individualizada e consideradas as relações riscos/benefícios em cada caso.^{3,6}

As metas a serem alcançadas igualmente dependem do status funcional, não se podendo contraindicar um tratamento, qualquer que seja ele, exclusivamente por causa da idade. No tratamento do idoso ganham prioridade o doente em relação à doença e o controle da doença em relação à cura. É essencial conhecer a doença, o doente e o tratamento.^{6,10}

A apresentação de isquemia frequentemente acontece sob forma de equivalentes anginosos no idoso com coronariopatia crônica, sendo incomum a presença de angina típica. No idoso, a sensibilidade e a especificidade diagnóstica do teste ergométrico está diretamente relacionada com a capacidade funcional e de exercício, mais uma vez ressaltando a importância da AGA na avaliação e tomada de conduta nessa população tão heterogênea.

A redução do sal na dieta deve ser criteriosa e bem acompanhada pelo médico, pois a diminuição da sensibilidade gustativa do idoso pode fazer com que o alimento se torne menos saboroso, e o idoso passe a comer pouco, com risco de desnutrição.^{3,6}

No caso relatado descreve-se de uma mulher muito idosa (> 80 anos) mas com boa reserva funcional e considerada hígida quando submetida à AGA, ou seja, apesar da idade avançada é o exemplo de paciente onde podemos e devemos ser mais rígidos com as metas pressóricas preconizadas em indivíduos mais jovens.

A opção pela adição do carvedilol como quarta droga no esquema medicamentoso do tratamento da HAR, neste caso específico, considera o racional de se tratar de um paciente com LOA (especificamente DAC) e de ser bem estabelecido na literatura o benefício dos beta-bloqueadores sobre o remodelamento cardíaco e declínio da função sistólica ventricular nessa população.¹¹⁻¹³

Em idosos frágeis os betabloqueadores menos lipossolúveis como, metoprolol e bisoprolol, são os recomendados por seu menor risco de efeito colateral no sistema nervoso central (sonolência, confusão, distúrbio do sono).^{8,10}

Em resumo, o idoso tem particularidades no diagnóstico e abordagem da HA. As metas de PA devem considerar as comorbidades e as particularidades de cada indivíduo, principalmente seu estado funcional⁶ o que torna a sua escolha um exemplo máximo de terapêutica personalizada voltada para o indivíduo idoso afetado por DAC.

Por fim, especialmente durante a pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19), as medições de PA fora do consultório por meio da AMPA, assim como o telemonitoramento como modalidade da telemedicina, foram utilizados no acompanhamento e tratamento do caso clínico descrito.^{3,14,15}

REFERÊNCIAS

1. Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114:576-96.
2. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018;71:681-90.
3. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116:516-658.
4. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and

- ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008;168:2340-6.
5. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:1-59.
 6. Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, et al. Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112:649-705.
 7. Dasa O, Smith SM, Howard G, et al. Association of 1-Year Blood Pressure Variability With Long-term Mortality Among Adults With Coronary Artery Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2021;4(4):e218418. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8418..
 8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601..
 9. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
 10. Rivasi G, Tortù V, D'Andria MF, et al. Hypertension management in frail older adults: a gap in evidence. *J Hypertens*. 2021 Mar 1;39(3):400-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000002685.
 11. Thomopoulos C, Bazoukis C, Tsioufis C, et al. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertension*. 2020;38:1669-81.
 12. Thomas Unger, Claudio Borghi, Fadi Charchar, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Journal of Hypertension*. 2020;38:982-1004.
 13. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res*. 2019;124:1061-70.
 14. McManus R J, Little P, Stuart B, J et al. Home and Online Management and Evaluation of Blood Pressure (HOME BP) using a digital intervention in poorly controlled hypertension: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021; 372:48-58.
 15. Beck ALS, Barberato SH, Almeida ALC, et al. Posicionamento sobre Indicações e Reintrodução dos Métodos de Imagem Cardiovascular de Forma Segura no Cenário da COVID-19 – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116:659-78.

HIPERTENSÃO ARTERIAL, DIABETES E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: RELATO DE CASO

HYPERTENSION, DIABETES AND HEART FAILURE: CASE REPORT

Maria Teresa Nogueira Bombig¹, Luciana Garcia Morokuma¹, Yoná Afonso Francisco¹, Weverton Ferreira Leite¹, Fernando Póvoa¹, Rui Póvoa¹, Henrique Triá Bianco², Maria Cristina de O Izar², Francisco A Helfenstein Fonseca²

RESUMO

Caso clínico de homem de 66 anos, branco, casado, porteiro, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial (HA) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticados há mais de três anos e sem tratamento. Há dois anos teve infarto do miocárdio (IAM) por doença arterial coronária (DAC) e relatou cansaço aos grandes e moderados esforços. Desde então faz seguimento ambulatorial e tratamento da HA e do DM2 com medicações em doses otimizadas buscando-se sempre os alvos terapêuticos recomendados assim como de estatina potente e ácido acetil salicílico. Há aproximadamente um ano, teve o diagnóstico de doença arterial periférica (DAP) ao apresentar limitação por dor em membro inferior direito ao caminhar pequenas distâncias (100 m). Relatou cansaço progressivo até pequenos esforços há um ano e negou dispnéia paroxística noturna, ortopneia e edemas. Na consulta ambulatorial, o quadro clínico foi caracterizado como insuficiência cardíaca (IC) e ao exame clínico a pressão arterial não estava controlada. Os exames laboratoriais solicitados mostraram que o diabetes e o perfil lipídico estavam fora das metas preconizadas. O ecocardiograma mostrou fração de ejeção reduzida. Foi associada medicação hipoglicemiante ao esquema terapêutico e feito ajuste da medicação anti-hipertensiva, o que resultou em melhores controles da HA, do DM2, além de melhora sintomática da IC. Foi reforçada a importância das medidas não farmacológicas, da aderência ao tratamento medicamentoso e um seguimento ambulatorial multiprofissional rigoroso está sendo realizado. Relatamos este caso, não pela sua raridade ou excepcionalidade, mas por tratar-se de sequência de eventos que frequentemente encontramos na nossa prática diária. Quando fatores de risco importantes como a HA e o DM2 são diagnosticados e tratados tardiamente a evolução é bastante desfavorável levando à progressão e agravamento da doença aterosclerótica e à IC.

Descritores: Hipertensão arterial; Diabetes; Doença aterosclerótica; Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Clinical case of a 66-year-old white male, married, caretaker, with a personal history of arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (DM2) diagnosed for more than three years and without treatment. Two years ago, he had a myocardial infarction (AMI) due to coronary artery disease (CAD) and reported fatigue on great and moderate efforts. Since then, he has been following up on an outpatient basis and treating AH and DM2 with medications at optimized doses, always seeking the recommended therapeutic targets, as well as a potent statin and acetylsalicylic acid. Approximately one year ago, he was diagnosed with peripheral arterial disease (PAD) when he presented pain limitation in the right lower limb when walking short distances (100 m). He reported progressive tiredness to slight exertion for a year and denied paroxysmal nocturnal dyspnea, orthopnea and edema. In the outpatient consultation, the clinical scenario was characterized as heart failure (HF) and on clinical examination, blood pressure was not controlled. The laboratory tests requested showed that diabetes and lipid profile were outside the recommended goals. The echocardiogram showed reduced ejection fraction. Hypoglycemic medication was associated with the therapeutic regimen and adjustments were made to the antihypertensive medication, which resulted in better control of AH and DM2, in addition to symptomatic improvement in HF. The importance of non-pharmacological measures, adherence to drug treatment, and strict multiprofessional outpatient follow-up was being carried out. We report this case, not because of its rarity or exceptionality, but because it is a sequence of events that we frequently encounter in our daily practice. When important risk factors such as AH and DM2 are diagnosed and treated late, the evolution is very unfavorable, leading to the progression and worsening of atherosclerotic disease and HF.

Keywords: Hypertension; Diabetes; Atherosclerosis; Heart failure.

1. Setor de Cardiopatias Hipertensivas da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

2. Setor de Lipídeos, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Maria Teresa Nogueira Bombig. Setor de Cardiopatias Hipertensivas da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP. Rua Loefgren 1350, Vila Clementino, São Paulo, SP, CEP 04040-001. mtbombig@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803248-53>

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é um achado comum nos diabéticos, especialmente naqueles com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Está presente em 71% dos diabéticos com idade a partir de 18 anos. O inverso também é observado; pacientes hipertensos desenvolvem diabetes de forma mais rápida e com maior frequência do que os normotensos.¹

O diabetes, a despeito de ser diagnosticado exclusivamente por exame laboratorial, caracterizado pelo aumento da glicemia, é uma doença clínica crônica e complexa associada ao aumento da prevalência da HA, de doença cardiovascular (DCV), de doença renal crônica (DRC), além de alterações como dislipidemia, aumento da pressão arterial (PA) e obesidade. Haffner *et al*, com mais de mil pacientes acompanhados por cerca de sete anos, demonstraram associação entre DM2 e doença cardiovascular (DCV); os diabéticos apresentaram risco aumentado de doença arterial coronária (DAC) semelhante ao daqueles não diabéticos com história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM). A partir de informações deste estudo considerou-se que os pacientes com DM2 são equivalentes àqueles com DAC.²

No estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) em 12550 pacientes não diabéticos de meia idade (45 a 64 anos) separados em grupos de hipertensos e não hipertensos, em 6 anos de seguimento prospectivo, foi observado que 29% dos pacientes com HA tornaram-se diabéticos (4,8% ao ano) contra apenas 12% (2% ao ano) no grupo dos não hipertensos. Na fase inicial do estudo as características dos hipertensos eram índice de massa corporal (IMC) mais elevado, glicemia de jejum mais alta (embora grande parte da população total pudesse ser classificada como pré-diabética pelos critérios atuais), níveis bem mais elevados de resistência à insulina (definidos pela insulinemia de jejum), além de pior perfil lipídico. As alterações metabólicas presentes no grupo de hipertensos apontavam claramente para maior risco de desenvolvimento de diabetes em curto espaço de tempo.¹

Os mecanismos fisiopatológicos que podem estar associados ao desenvolvimento da HA no diabetes (e também no pré-diabetes) são complexos e envolvem diferentes sistemas. Incluem o desenvolvimento da nefropatia diabética, hiperinsulinemia, disfunção endotelial, expansão do volume do líquido extracelular e aumento da rigidez arterial.

A nefropatia diabética é a principal causa de insuficiência renal crônica terminal e nestes pacientes a incidência de hipertensão chega a 75% a 85%.³

A hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina no DM2 ou à administração de insulina pode aumentar a PA.⁴ É um mecanismo fisiopatológico que liga obesidade, intolerância à glicose e HA, pois a insulina pode levar ao aumento da atividade simpática e consequentemente da resistência vascular periférica, além de promover retenção renal de sódio. Além disto, a obesidade e a resistência à insulina estão associadas a aumento da atividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) consequente ao aumento da produção de angiotensina II e de aldosterona, a partir do angiotensinogênio produzido no tecido adiposo, induzindo hipertensão e DCV.⁵

A disfunção endotelial também tem sido implicada na gênese da HA no diabetes. A mieloperoxidase, uma enzima

produzida pelos neutrófilos e monócitos durante a inflamação tem sido relacionada à HA no diabetes. A hiperatividade da mieloperoxidase leva à lesão da parede arterial e à redução da sua elasticidade além de diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico endógeno levando a aumento da PA.⁶

A retenção de sódio e a expansão de volume são mediadas tanto pela hiperinsulinemia quanto pelo aumento da reabsorção de sódio no filtrado glomerular no nível do túbulo proximal via um cotransportador sódio-glicose, assim a sobrecarga salina tende a aumentar a PA.⁷

Tanto em diabéticos quanto em pré-diabético se observa diminuição da distensibilidade arterial como consequência da glicação aumentada de proteínas em estágio final na doença aterosclerótica. O aumento da rigidez arterial pode contribuir para o aumento da PA sistólica e está associado ao aumento do risco de morte.⁸

A hipertensão tem papel fundamental na fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC), levando ao aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e à disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo (VE). É o maior fator de risco (FR) para o seu desenvolvimento e por isso o diagnóstico precoce da HA e o seu tratamento adequado podem reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de IC.⁹

A associação entre IC e diabetes tem sido demonstrada em vários estudos epidemiológicos. No estudo ARIC (n=11057) que acompanhou por 14,1 anos, pacientes que não apresentavam diabetes ou IC no período basal, níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) se correlacionaram progressivamente com aumento do risco de desenvolvimento de IC.¹ No estudo NHANES (*National Health and Nutrition Survey*) (n=13643 e idade média de 50±15 anos), o seguimento de 19 anos de pacientes sem IC no período basal, o diabetes se correlacionou de forma independente ao aumento de 85% no risco de desenvolvimento de IC.¹⁰ No estudo populacional MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), no seguimento de 4 anos de 6814 pacientes entre 45 e 84 anos sem DCV no período inicial, o diabetes dobrou o risco de desenvolvimento de IC de forma independente, inclusive da função ventricular basal.¹¹ No estudo prospectivo PEACE, em seguimento de 4,8 anos, de pacientes com DAC estabelecida (n=8290 e idade média de 64±8 anos), o diabetes aumentou em 2,1 vezes o risco de desenvolvimento de IC no período. Este índice foi superior ao de FR tradicionais como HA, tabagismo, e condições como IAM prévio, fração de ejeção do VE (FEVE) entre 41% e 50%, insuficiência renal crônica classe ≥ 3 e idade entre 65 e 74 anos, perdendo apenas para idade ≥ 75 anos.¹²

O diabetes contribui para o desenvolvimento e a progressão de doença cardíaca estrutural e funcional, bem como para o remodelamento ventricular, tanto na presença como na ausência de DAC. A redução da complacência ventricular é um sinal precoce de doença miocárdica e pode ser detectada também precocemente no diabético. A hiperglicemia crônica promove glicotoxicidade e agride o miocárdio por múltiplos mecanismos incluindo efeitos diretos e indiretos nos miócitos, no endotélio e em fibroblastos. A produção e o acúmulo de produtos finais da glicação podem levar a apoptose. A dislipidemia típica do diabetes se caracteriza pelo aumento de triglicérides e de ácidos graxos livres (AGL) no sangue circulante. A insulina promove a entrada de AGL

nos cardiomiócitos que os utiliza como fonte de energia, porém o acúmulo celular de AGL leva à toxicidade cardíaca. A resistência à insulina e o diabetes levam o miocárdio a reduzir a utilização de glicose e a depender ainda mais da oxidação dos AGL sem que haja condições para a reversão do processo. Inibem também a contratilidade miocárdica via redução do influxo de cálcio pelos canais tipo L e por alterar a troca Na/Ca. Adicionalmente ocorre depleção dos transportadores de glicose GLUT1 e GLUT4 no cardiomiócito. Como consequência disso tudo a eficiência cardíaca, isto é, o trabalho produzido pela proporção de oxigênio consumido diminui. A ativação da via dependente de espécies reativas de oxigênio pode levar à hipertrofia do miocárdio, à fibrose, à rigidez e à disfunção ventricular.

Tanto a HA quanto o diabetes¹⁰ *per se* promovem a IC. Os diabéticos parecem ser mais predispostos a desenvolver IC e os mecanismos para tal são multifatoriais e envolvem a HA, a obesidade e a DAC.¹³ Adicionalmente, aumento da massa do ventrículo esquerdo (VE), do átrio esquerdo e disfunção diastólica do VE são comuns em hipertensos e diabéticos e contribuem para aumentar o risco de IC.

RELATO DE CASO

Identificação

CAF, sexo masculino, 66 anos, branco, casado, porteiro, natural de Candeias e procedente de São Paulo.

Queixa principal

Cansaço aos pequenos esforços há um ano.

História

Paciente hipertenso e diabético diagnosticado há mais de três anos sem tratamento. Relata que teve infarto do miocárdio (IAM) por doença arterial coronária (DAC) e foi submetido a procedimento de angioplastia e colocação de *stent* há dois anos. À época do evento queixava-se de cansaço aos grandes e moderados esforços e iniciou tratamento com medicamentos para HA e DM2 e vem fazendo seguimento ambulatorial. Parou de fumar há aproximadamente um ano quando apresentou limitação por dor em membro inferior direito (MID) ao caminhar pequenas distâncias (100 m) e foi diagnosticado com doença arterial periférica (DAP). Há um ano vem apresentando cansaço aos pequenos esforços. Negou dispneia paroxística noturna (DPN), ortopneia, palpitações ou edemas.

Interrogatório sobre os diversos aparelhos

Refere cansaço aos esforços e nega DPN, ortopneia e edema de membros inferiores. Nega precordialgia e/ou palpitações. Refere claudicação sic em MID em pequenas distâncias (início com 100 m e progressiva, precisando parar em 400m).

• **Medicações em uso:** Hidroclorotiazida (HCT) 25 mg/dia, enalapril 20 mg de 12/12 h, carvedilol 25 mg de 12/12 h, anlodipino 5 mg de 12/12 h, espironolactona 25 mg/dia, metformina 1g/dia 2x/dia, atorvastatina 80 mg/dia, ezetimiba 10 mg/dia, AAS 100 mg/dia.

• **Antecedentes pessoais:** HA e DM2 há mais de tres anos. IAM por DAC submetido a angioplastia da artéria coronária direita (ACD) com colocação de *stent* há dois anos. (Laudo da

cinangiocoronariografia: Padrão de circulação coronariana tipo direita dominante. ADA: estenose de 30% no terço médio. DG de fino calibre com estenose de 50% no óstio. ACX: isenta de estenoses. ACD; estenose de 90% no terço médio. Angioplastia coronariana de ACD com implante de um *stent* convencional com sucesso angiográfico). DAP em MID há 1 ano (Laudo do *doppler* arterial de MID: Múltiplas placas ateromatosas fibrocalcificadas difusamente distribuídas ao longo dos segmentos avaliados. Estenose crítica/suboclusão no terço proximal da artéria femoral superficial com reenchimento para colaterais. Estenose crítica/suboclusão no terço proximal da artéria tibial posterior com reenchimento por colaterais. Estenose hemodinamicamente significativa no terço proximal da artéria tibial anterior. Múltiplos locais de estenose crítica/suboclusão da artéria fibular, não sendo caracterizado fluxo em seu terço distal).

• **Hábitos:** Ex-tabagista (50 anos/maço), parou há um ano. Nega etilismo.

• **Antecedentes familiares:** Pais falecidos, não sabe informar sobre doenças cardiovasculares na família. Nega alergias.

• **Exame físico:** Bom estado geral, consciente, orientado, eupnéico, corado hidratado, anictérico.

• **Peso:** 91 kg, altura: 1,83 m, IMC: 27,2 Kg/m², circunferência abdominal: 114 cm. Sat O2: 97%

PA em MSE (média de 2 aferições): 168/90 mm Hg, FC = 70 bpm.

• **Pescoço:** Sem estase jugular, sem sopros carotídeos, tireoide normopalpável.

• **Tórax:** RCR2T, sem sopros. MV presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. Abdome flácido e indolor, sem visceromegalias ou massas palpáveis, sem sopros e RHA presentes normais. Extremidades sem edemas, sem ulcerações, pulsos presentes com redução dos pulsos tibial posterior e pedioso em MID, boa perfusão periférica.

• **Hipóteses diagnósticas:** Hipertensão arterial resistente, Diabetes tipo 2, Doença arterial coronária, Doença arterial periférica, Insuficiência cardíaca

• **Conduta:** Feita a substituição da HCT 25 mg/dia por Clortalidona 25 mg/dia e mantidos os demais medicamentos. Reforçada a importância das medidas não farmacológicas e da aderência à terapia medicamentosa. Foram realizados exames laboratoriais bioquímicos (Tabela 1, Resultados 1), ECG, Ecocardiograma, Ressonância Nuclear Magnética do Coração, *doppler* artérias carótidas e vertebrais, US de rins e vias urinárias e *doppler* de artérias renais.

Resultados de exames laboratoriais

• **Eletrocardiograma:** Ritmo sinusal, zona eletricamente inativa em parede inferior, distúrbio da condução do ramo direito.

• **Ecocardiograma:** AO 36 mm, AE 37 mm, VD 27 mm, SIV 10 mm, PPVE 10 mm, DDVE 56 mm, DSVE 44 mm, Fração de Ejeção 42%, Volume VE 153,66 ml, IMVE 104,33 g/m², Espessura relativa da parede do VE 0,36 %. Comprometimento da função sistólica do VE em grau moderado. VE com alteração contrátil por acinesia inferior médio-basal. VE com alteração contrátil por hipocinesia das demais paredes. Contratilidade ventricular direita diminuída em grau leve. Valvas atrioventriculares com morfologia normal. Refluxo valvar mitral de grau leve. Refluxo valvar tricúspide de grau leve. Pressão sistólica

pulmonar derivada do gradiente entre ventrículo e átrio direito estimada em 41 mm Hg. Fluxos transvalvares semilunares normais. Pericárdio sem alterações. Variação fracional do VD (FAC): 29% (VN > 35%). Veia Cava inferior medindo 23 mm e variação respiratória reduzida.

• **RNM de coração:** SIV 1,4 cm; PPVE 0,9 cm; DDVE 5,6 cm; DSVE 4,6 cm; FE 40%; IMVE 62 g/m². Acinesia dos segmentos inferior e inferoseptal das regiões basal e média do ventrículo esquerdo associada a afilamento de suas paredes. Hipertrofia do septo no segmento medial. Discreta redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e do ventrículo direito. Não foram caracterizados trombos intracardíacos. Aorta e artéria pulmonar de aspecto preservado. Ausência de linfonodomegalias. Conclusão: Cardiopatia isquêmica com evidência de infarto prévio no território da ACD.

• **USG rins e vias urinárias e doppler de artérias renais:** ndn

• **US doppler artérias carótidas e vertebrais:** Artérias carótidas comuns, internas e externas com calibre, trajeto e espessura parietal preservados. Diminutas placas ateromatosas predominantemente fibrocalcificadas nos bulbos carotídeos/origem das artérias carótidas internas, sem ocasionar estenose hemodinamicamente significativa. Espessura do complexo médio-intimal na artéria carótida comum de 0,09 cm à direita e 0,06 cm à esquerda. Artérias vertebrais pérvias, com fluxo ascendente e morfologia de onda de aspecto habitual. Ao estudo doppler observa-se fluxo com velocidade e morfologia normais, sem sinais de estenoses hemodinamicamente significativas. Conclusão: ateromatose sem sinais de estenoses hemodinamicamente significativas.

Evolução

Apesar das dificuldades de adesão ao tratamento e até mesmo ao seguimento clínico até um ano após o evento de IAM, no último ano o paciente passou a seguir melhor as orientações e prescrições. Está mantendo o peso corporal e a circunferência abdominal há um ano, registrados na última avaliação.

Após substituição da HCT 25 mg/dia por Clortalidona 25 mg/dia, nas avaliações clínicas posteriores os níveis de PA no consultório mantiveram-se dentro das metas no último ano. Manteve PA média de consultório de 128/78 mmHg, FC=74 bpm na última avaliação ambulatorial. Foi realizada MAPA de 24 h que confirmou o controle pressórico fora do consultório, não houve episódios de hipotensão assintomática e nem descenso acentuado da PA durante o sono. Não foram feitos ajustes de medicações anti hipertensivas.

Após associação de dapagliflozina 10 mg ao esquema terapêutico devido aos níveis de HbA1c (HbA1c=7,1%), houve melhora do controle do diabetes (Tabela 1, Resultados 2). Houve também melhora subjetiva do cansaço pelo paciente, embora a função ventricular esquerda venha se mantendo reduzida ao ecocardiograma (Ecocardiograma: AO 37 mm, AE 38 mm, VD 25 mm, SIV 10 mm, PPVE 10 mm, DDVE 56 mm, DSVE 42 mm, Fração de Ejeção 38%, Volume VE 153,66 ml, IMVE 102,47 g/m², Atrio esquerdo com dimensão aumentada em grau leve, demais cavidades com dimensões normais. Espessura miocárdica normal (0,36 %). Comprometimento da função sistólica do VE em grau moderado. VE com alteração contrátil por acinesia inferior médio-basal. VE com alteração contrátil

por hipocinesia das demais paredes. Desempenho contrátil ventricular esquerdo com fração de ejeção estimada em 0,38% pelo método de Simpson. Parâmetros ecocardiográficos de função diastólica compatíveis com disfunção discreta (grau 1). Contratilidade ventricular direita conservada. Valvas atrioventriculares com morfologia normal. Refluxo valvar mitral de grau leve. Refluxo valvar tricúspide de grau leve. Pressão sistólica pulmonar derivada do gradiente entre ventrículo e átrio direito estimada em 32 mm Hg. Fluxos transvalvares semilunares normais. Pericárdio sem alterações. Volume indexado do atrio esquerdo: 36 ml/m². TAPSE: 18 mm (VR ≥ 17 mm). Velocidade máxima do refluxo tricúspide: 2,6 m/s. Veia Cava inferior com diâmetro e variabilidade respiratória preservados.

O paciente não está apresentando angina de peito desde o evento de IAM há dois anos. Continua a apresentar dor em MID a pequenas distâncias (± 400 metros), foi contraindicado o uso do cilostazol pela IC. E o paciente está em acompanhamento com equipe de cirurgia vascular. O MID mantém-se com boa perfusão periférica e sem edema na última avaliação.

O exame *doppler* das artérias carótidas e vertebrais atual mostrou que o processo aterosclerótico não avançou no local em relação ao exame anterior.

Os exames laboratoriais realizados mais recentemente e comparados com aqueles realizados há um ano mostraram que o diabetes está dentro da meta preconizada após associação de dapagliflozina 10 mg/dia ao esquema terapêutico inicial com metformina 2 g/dia. O perfil lipídico manteve-se fora das metas preconizadas nos dois anos de seguimento a despeito do tratamento otimizado com estatina (atorvastatina 80 mg/dia) e associação com ezetimiba 10 mg/dia (Tabela 1, Resultados 2).

DISCUSSÃO

A hipertensão é o maior fator de risco (FR) para o acidente vascular cerebral (AVC). A dislipidemia é o FR mais importante para a DAC. O tabagismo está correlacionado com aumento do risco de morte súbita, evento coronário por DAC e de doença cerebrovascular manifesta ou silenciosa. O diabetes aumenta o risco cardiovascular (CV) em duas a quatro vezes e reduz a expectativa de vida em oito anos e está presente em aproximadamente 40% dos pacientes internados por descompensação de IC. Frequentemente estes FR se apresentam associados no mesmo paciente, o que contribui para aumentar significativamente a morbidade e a mortalidade

Tabela 1: Resultados dos exames bioquímicos.

Exames Bioquímicos	Resultados 1	Resultados 2
Glicemia jejum	182	105
HbA1c	7,1	6,7
Glicose média estimada (mg/dL)	158	146
CT/HDL/LDL/TG (mg/dL)	125/37/70/96	118/28/71/104
Lp(a) (mg/dL)	71,9	54,1
TGO/TGP/CPK	25/34/127	21/24/171
Na/K (mmol/L)	136/5,4	138/4,1
Ureia/creatinina/ácido úrico (mg/dL)	26/1,15/4,3	25/1,10/4,3

Resultados 1: resultados dos exames basal (há um ano). Resultados 2: resultados dos exames atuais (após um ano).

CV do diabetes. Juntos, como no paciente relatado, o DM2, a HA, a dislipidemia e o tabagismo constituem os quatro maiores FR para doenças e complicações CV maiores como morte, infarto e AVC.

A DCV aterosclerótica acometendo os territórios arteriais; coronariano, cerebral e dos membros inferiores são os que mais contribuem para a morbi-mortalidade dos diabéticos.¹³ O paciente do caso relatado possui DAC e DAP diagnosticadas e nele o IAM foi a primeira manifestação da DAC. Foi submetido à angioplastia transluminal coronariana (ATC) com sucesso angiográfico no evento de IAM.

A abordagem clínica criteriosa dos fatores de risco maiores para as DCV com destaque para o DM2, a HA, a dislipidemia e o tabagismo, é o modo mais efetivo de tratamento.

Os efeitos cardiovasculares do tabagismo são mais devastadores em diabéticos do que em não diabéticos.¹⁴ O abandono do tabagismo foi estimulado e o paciente deixou de fumar há um ano.

O paciente relatado apresenta um processo aterosclerótico multiarterial de grau avançado e de caráter progressivo. Apresentou má adesão ao tratamento e até mesmo ao seguimento clínico, porém há um ano refere estar mais aderente. Embora não esteja evoluindo com sintomas de angina de peito até o momento, evolui com claudicação em MID.

As estatinas conferem maior proteção cardiovascular ao diabético. Pacientes com diabetes em prevenção secundária necessitam de estatina potente em dose plena para reduzir os níveis de LDL colesterol.⁹ Embora o paciente esteja tomando associação de estatina (atorvastatina 80 mg/dia) em dose máxima associada a ezetimiba 10 mg/dia ainda apresenta valores de LDL fora da meta preconizada por diretrizes. Foram reforçadas as orientações dietéticas. Os antiagregantes plaquetários têm indicação formal para os diabéticos (e também nos não diabéticos) com DCV estabelecida. O ácido acetil salicílico (AAS) na dose de 100 mg/dia é o agente de primeira escolha para este fim e o clopidogrel é a alternativa sobretudo em caso de intolerância ao AAS.⁹

O controle da PA é importante na redução do risco de complicações micro e macrovasculares e da mortalidade nos diabéticos e esses benefícios devem ser sustentados. A diretriz brasileira de hipertensão arterial recomenda meta pressórica < 130/80 mmHg para o paciente diabético.⁹

De forma geral, o controle da PA é mais difícil nos diabéticos do que naqueles não diabéticos. Não é raro o hipertenso diabético demonstrar níveis satisfatórios de PA na consulta e valores elevados pela MAPA ou MRPA, caracterizando, assim, a hipertensão mascarada, o que reforça a necessidade de medidas da PA fora do consultório para uma melhor avaliação de controle no hipertenso diabético,⁹ o que foi feito neste paciente. Por outro lado, os ensaio clínicos como o *Copernicus*, *DigTrial*, *Val-HeFT* e *PARADIGM-HF* encontraram uma relação entre menores valores de PA e maiores taxas de mortalidade (curva em forma de J) principalmente na ICFER. Os níveis de PA recomendados nesse grupo de pacientes devem ser mantidos na meta de 120-129/70-79 mmHg.⁹ Os níveis de PA deste paciente mantiveram-se dentro das metas no último ano; manteve PA média de consultório de 128/78 mmHg, FC=74 bpm na última avaliação ambulatorial. Foi realizada MAPA de 24 h que confirmou o controle pressórico fora do

consultório, não houve episódios de hipotensão assintomática e nem descenso acentuado da PA durante o sono.

Os agentes anti hipertensivos inibidores do SRAA são os de primeira escolha para o tratamento da HA em diabéticos. Além de serem tão potentes quanto os demais para reduzir os níveis pressóricos, inibem o desenvolvimento do diabetes e exercem efeito protetor sobre o sistema cardiovascular na DAC estabelecida (mesmo se os pacientes não são hipertensos) e nos rins.^{9,15}

As estratégias medicamentosas com várias classes de anti-hipertensivos para o controle da PA promovem reduções significativas na incidência de IC.⁹ A meta da PA no contexto de IC é similar à preconizada para pacientes com alto risco CV, ou seja < 130/80 mmHg.⁹ O tratamento deste paciente hipertenso diabético com doença aterosclerótica e IC considerou o tipo de apresentação de ICFER. Contemplou medicações que promovem bloqueio neuro-hormonal, em doses otimizadas e apresentam evidência científica comprovada de redução de mortalidade tais como os inibidores do SRAA, os betabloqueadores (BB) e os antagonistas da aldosterona. Os BB (Carvedilol, metoprolol e bisoprolol) têm indicação formal em diabéticos e não diabéticos com ICFER.⁹ As doses alvo recomendadas foram perseguidas e como o paciente tolerou bem, a maior dose foi mantida.

O tratamento específico do diabetes é similar para pacientes com ou sem doença aterosclerótica e os hipoglicemiantes atualmente disponíveis, isolados ou em associação, podem ser utilizados.⁹ O paciente relatado neste caso tomava metformina em dose máxima tolerada recomendada por diretrizes e como o controle glicêmico ainda não estava adequado (HbA1c 7,1%) foi associada a dapagliflozina 10 mg ao esquema terapêutico. Obteve melhora do controle do diabetes (Tabela 1, Resultados 2). Além disso, houve melhora do cansaço embora este sintoma seja de difícil quantificação/avaliação devido à limitação da capacidade de deambulação do paciente pela DAP. Não houve melhora da FEVE ao ecocardiograma depois de 1 ano. As diretrizes do American College of Cardiology (ACC) e da American Diabetes Association (ADA) consideram o uso de inibidores da SGLT2 em doentes com DM2 e HbA1c > 7%, independente da presença de ICFER.

O estudo DAPA-HF demonstrou benefícios do tratamento com a dapagliflozina sobre o desfecho combinado de morte cardiovascular ou piora da IC quando adicionado à terapia padrão de ICFER.¹⁶ Além disto, este estudo foi a primeira evidência de benefício também em não-diabéticos.^{16,17}

Neste caso houve grande preocupação com o controle dos FR relacionados à DAC, particularmente do diabetes, enfatizando a obtenção das metas rigorosas estabelecidas por diretrizes internacionais de cardiologia e pela ADA.

Apesar da melhora dos sintomas referidos pelo paciente, ajustes de doses, associações de medicações e observação de eventos adversos dos medicamentos serão necessárias, além de seguimento ambulatorial multiprofissional rigoroso.

Relatamos este caso, não pela sua raridade ou excepcionalidade, mas por tratar-se de sequência de eventos que frequentemente encontramos na nossa prática diária. Quando fatores de risco importantes como a HA e o DM2 são diagnosticados e tratados tardiamente a evolução é bastante desfavorável levando à progressão e agravamento da doença aterosclerótica e à IC.

REFERÊNCIAS

1. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000;342:905-12.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
3. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care*. 1991;14(Suppl 4):13-26.
4. Kanoun F, Ben Amor K, Zouari B, Ben Khalifa F. Insulin therapy may increase blood pressure levels in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2001;27:695-700.
5. Sowers Jr. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013;61:943-7.
6. Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CD, Heine RJ, Teerlink T. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between myeloperoxidase and blood pressure. *Hypertension*. 2010;55:1366-72.
7. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, et al. Role of a hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int*. 1993;44:139-46.
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-90.
9. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
10. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. *Arch Intern Med*. 2001;161:996-1002.
11. Bahrami H, Blumenthal DA, Kronmal R, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1775-83.
12. Lewis EF, Solomon SD, Jablonski KA, et al. Predictors of heart failure in patients with stable coronary artery disease: a PEACE Study. *Circ Heart Fail*. 2009;2:209-16.
13. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
14. Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC-Inter Act study in European populations. *Diabetes Care*. 2014;37:3164-71.
15. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
17. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020; 396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.