

Revista Brasileira de

# Hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 30 - Número 2 - 2023

- MYOCARDIAL INSULIN RESISTANCE AND SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION
- BIOMARCADORES VASCULARES EM PACIENTES HIPERTENSOS
- ESTUDO DA ADESÃO AO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM FUNCIONÁRIOS DE UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DE SAÚDE E EDUCAÇÃO
- DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E DANO RENAL: PAPEL DA INFLAMAÇÃO E DO ESTRESSE OXIDATIVO

**Editor-chefe**

Nelson Dinamarco (BA)

**Coeditores**José Carlos Ayoub (SP)  
Luis Cuadrado Martin (SP)**Editor Adjunto**

Emilton Lima Júnior (PR)

**Conselho Editorial**

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


## Sociedade Brasileira de Cardiologia

**Conselho Editorial (Biênio 2022/2023)****Região Norte/Nordeste**Nivaldo Menezes Filgueiras Filho (BA)  
Sérgio Tavares Montenegro (PE)**Região Leste**Denilson Campos de Albuquerque (RJ)  
Andréa Araujo Brandão (RJ) – Vice-presidente do Conselho Administrativo**Região Paulista**Celso Amodeo (SP)  
João Fernando Monteiro Ferreira (SP) – Presidente do Conselho Administrativo**Região Central**Carlos Eduardo de Souza Miranda (MG)  
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)**Região Sul**Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)  
Gerson Luiz Bredt Júnior (PR)**Diretoria (Biênio 2022/2023)**

Presidente	Lucélia Magalhães
Vice-presidente	João Roberto Gemelli
Diretor Administrativo	Osni Moreira Filho
Diretora Financeira	Dilma do Socorro Moraes de Souza
Diretor Científico	Jose Carlos Aidar Ayoub
Diretor Relações com as Estaduais	Thiago de Souza Veiga Jardim

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. 409 - 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: [rbhathaeditora@gmail.com](mailto:rbhathaeditora@gmail.com)

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 Convidado, 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.



Nelson Dinamarco  
Editor-chefe da Revista  
Brasileira de Hipertensão  
Arterial - Gestão 2022-2023



José Carlos Ayoub  
Coeditor da Revista Brasileira  
de Hipertensão Arterial  
Gestão 2022-2023



Luis Cuadrado Martin  
Coeditor da Revista Brasileira  
de Hipertensão Arterial  
Gestão 2022-2023



Emilton Lima Junior  
Coeditor da Revista Brasileira  
de Hipertensão Arterial  
Gestão 2022-2023



Lucélia Magalhães  
Presidente da DHA-  
Sociedade Brasileira  
de Cardiologia  
Gestão 2022-2023

O tratamento não farmacológico da hipertensão arterial (HA), especificamente as alterações do estilo de vida são recomendadas, não apenas para os hipertensos, mas sim, para toda a população. Essas modificações agem de maneira a melhorar desvios metabólicos típicos da HA, a saber: resistência insulínica, estresse oxidativo e estado inflamatório crônico. Assim, entender esses os mecanismos intrínsecos, nos ajuda a entender os mecanismos de ação das alterações do estilo de vida no tratamento da HA. Este número da Revista Brasileira de Hipertensão traz relevantes artigos abordando esses mecanismos.

A resistência insulínica é um desbalanço muito comum não apenas entre diabéticos, mas também entre os hipertensos não diabéticos. É uma alteração sistêmica, entretanto a resistência insulínica no miocárdio reveste-se de importância. Andrade et al. apresentam uma revisão sobre resistência insulínica no miocárdio, propondo uma cascata fisiopatológica que envolve ácidos graxos livres, angiotensinogênio, PPAR $\alpha$ , marcadores inflamatórios, espécies reativas de oxigênio, GLUT4, NF $\kappa$ B, INK1, IKK $\beta$  e kinases.

Em outra revisão da literatura, Shecaira et al. tratam brilhantemente do papel que a variabilidade pressórica desempenha na doença hipertensiva renal, bem como do papel da interação entre a disfunção autonômica, estresse oxidativo, e estado inflamatório crônico nessa doença. A desnervação sinoaórtica, que é um modelo de hipertensão baseado na ablação dos barorreceptores, produz lesão renal importante acompanhada de aumento das espécies reativas de oxigênio, diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico e inflamação, além de desbalanço entre atividade simpática e parassimpática com prejuízo desta última. Ainda, Shecaira et al. citam interessante trabalho do mesmo grupo que avalia as interações entre síndrome metabólico experimental, variabilidade pressórica e lesão renal. Na clínica, isso se reflete no aumento da variabilidade pressórica em portadores de doença renal crônica, bem como no significado prognóstico adverso desse aumento. Mais interessante ainda, é o fato, citado pelos autores, de que o exercício físico tem a propriedade de melhorar a variabilidade pressórica com atenuação de toda essa sequência fisiopatológica adversa.

Esses desvios metabólicos, citados acima, produzem evidente impacto cardíaco e renal e resultam em desbalanço entre os fatores vasodilatadores e vasoconstritores, com predomínio desses últimos o que culmina na elevação da pressão arterial e alterações adversas das propriedades viscoelásticas da aorta. A frequência dessas alterações é demonstrada por Ribeiro et al. em uma coorte de portadores de HA mesmo em vigência de tratamento anti-hipertensivo.

Por fim, paralelamente às modificações de estilo de vida, não há como prescindir do tratamento farmacológico para a grande maioria dos hipertensos, porém, a adesão ao uso dos medicamentos é o calcanhar de Aquiles dessa terapêutica. Assim, temos o artigo de Arruda & col. que aborda esse importante tema. Nesse trabalho, os autores observaram que, mesmo entre trabalhadores de hospitais-escola, a adesão medicamentosa entre portadores de HA é bem inferior à desejada.

Luis Cuadrado Martin  
Coeditor Revista Brasileira de Hipertensão - RBH

## ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

---

MYOCARDIAL INSULIN RESISTANCE AND SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION..... 34

*RESISTÊNCIA INSULÍNICA MIOCÁRDICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA*

LUIS JESUINO DE OLIVEIRA ANDRADE, LUIS MATOS DE OLIVEIRA, GABRIELA CORREIA MATOS DE OLIVEIRA

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300234-8>

BIOMARCADORES VASCULARES EM PACIENTES HIPERTENSOS ..... 39

*VASCULAR BIOMARKERS IN HYPERTENSIVEPATIENTS*

BILL DE TOLEDO RIBEIRO, MARCELA DE MORAES MESQUITA, NATALIA VOLTANI CAMPOS DE TOLEDO, FERNANDA KENGEN VASCONCELOS LEON DE OLIVEIRA, ANGELINA REIS ALESSIO GASPAR, EMANUEL INOCENCIO RIBEIRO DA SILVIA, CARLOS EUGÊNIO VEIGA DOS SANTOS, RAFAEL SANTOS COSTA, JORGE FERREIRA DA SILVA JUNIOR, ROBERTA RODRIGUES TEIXEIRA DE CASTRO, ERIKA MARIA GONÇALVES CAMPANA

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300239-44>

## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

---

ESTUDO DA ADEÇÃO AO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM FUNCIONÁRIOS DE UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DE SAÚDE E EDUCAÇÃO ..... 45

*STUDY OF ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN EMPLOYEES OF A PUBLIC HEALTH AND EDUCATION INSTITUTION*

BRUNA CRISTINA VICENTE DE ARRUDA, ELOÍSA IANES FROTA, YASMIN KAMINSKAS AZAR, TÁBATA MARINA NÓBREGA DE FREITAS, IEDA FRANCISCHETTI, JOSÉ BITU MORENO

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300245-52>

DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E DANO RENAL: PAPEL DA INFLAMAÇÃO E DO ESTRESSE OXIDATIVO ..... 53




*CARDIOVASCULAR AUTONOMIC DYSFUNCTION E RENAL DAMAGE: ROLE OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS*

TÂNIA PLENS SHECAIRA, ANTÔNIO VIANA DO NASCIMENTO FILHO, PIETRA PETRICA NEVES, VICTOR HUGO MARTINS DE MIRANDA, GUIOMAR NASCIMENTO GOMES, KÁTIA DE ANGELIS

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300253-8>

# MYOCARDIAL INSULIN RESISTANCE AND SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION

## RESISTÊNCIA INSULÍNICA MIOCÁRDICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Luis Jesuino de Oliveira Andrade<sup>1</sup> , Luis Matos de Oliveira<sup>2</sup> , Gabriela Correia Matos de Oliveira<sup>3</sup> 

### ABSTRACT

**Background:** Low availability of Glut-4 transporters in the sarcolemma of cardiac cells characterizes myocardial insulin resistance (MIR), which is triggered separately from generalized insulin resistance. Insulin receptors are quite evident in the heart muscle and vessels, and mitochondrial activity performs a significant role in MIR preserving cellular homeostasis through cell reproduction, cells livelihoods, and energy generation. **Objective:** To evaluate the MIR mechanism and its association with hypertension by signaling pathways design. **Methods:** PubMed database was employed to search for reviews publications with MIR. The referenced data of the signaling pathway was chosen by aggregating references from the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database. A signaling pathway was designed based on MIR research manuscripts, where we show several mechanisms included in the MIR. The KEGG server was employed to exploit the interrelationship protein-protein, and elaborate signaling pathway diagram. The signaling pathway mapping was carried out with PathVisio software. **Results:** We selected 42 articles from a total of 450 articles in the PubMed database that presented a significant association between the terms “insulin resistance myocardial” AND “signaling pathway” AND “systemic arterial hypertension”. Founded on database-validated research papers, we chose well-founded pathways and we succeeded in representative description of these pathways. The reproduction contigs taken from the KEGG database designed the signaling pathway of the bio-molecules that lead to MIR. Thus, the acting among multiple mechanisms releases factors that participate in the development of MIR. **Conclusion:** The interaction among various mechanisms and molecular interactions are important factors in developing MIR.

**Keywords:** Myocardium; Insulin Resistance; Signal Pathways.

### RESUMO

**Introdução:** A baixa disponibilidade de transportadores Glut-4 no sarcolema das células cardíacas caracteriza a resistência à insulina miocárdica (MIR), que é desencadeada separadamente da resistência generalizada à insulina. Os receptores de insulina são bastante evidentes no músculo cardíaco e nos vasos, e a atividade mitocondrial desempenha uma função significativa no MIR, preservando a homeostase celular pela reprodução celular, subsistência das células e geração de energia. **Objetivo:** Avaliar o mecanismo MIR e sua associação com hipertensão por meio do desenho de vias de sinalização. **Métodos:** A base de dados PubMed foi empregada para pesquisar publicações de revisões com MIR. Os dados referenciados da via de sinalização foram escolhidos agregando referências do banco de dados Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Uma via de sinalização foi projetada com base em manuscritos de pesquisa MIR, onde mostramos vários mecanismos incluídos no MIR. O servidor KEGG foi empregado para explorar a inter-relação proteína-proteína e elaborar o diagrama de vias de sinalização. O mapeamento das vias de sinalização foi realizado com o software PathVisio. **Resultados:** Foram selecionados 42 artigos de um total de 450 artigos na base de dados PubMed que apresentavam associação significativa entre os termos “insulin resistance miocárdio” AND “signalingway” AND “systemic arterial hypertension”. Com base em trabalhos de pesquisa validados por banco de dados, escolhemos caminhos bem fundamentados e conseguimos uma descrição representativa desses caminhos. Os contigs de reprodução retirados do banco de dados KEGG desenharam a via de sinalização das biomoléculas que levam ao MIR. Assim, a atuação entre múltiplos mecanismos libera fatores que participam do desenvolvimento da MIR. **Conclusão:** A interação entre vários mecanismos e interações moleculares são fatores importantes no desenvolvimento de MIR.

**Descritores:** Miocárdio; Resistência à Insulina; Vias de Sinalização.

1. Universidade Estadual de Santa Cruz. Departamento de Saúde. Ilhéus, BA, Brazil.

2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

3. Faculdade de Medicina – UniFTEC. Salvador, BA, Brazil.

Correspondência: Luis Jesuino de Oliveira Andrade. Universidade Estadual de Santa Cruz - Departamento de Saúde . Campus Soane Nazaré de Andrade, Rod. Jorge Amado, Km 16 – Salobrinho, Ilhéus, BA, Brazil. 45662-900. e-mail: luis\_jesuino@yahoo.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300234-8>

## INTRODUCTION

Insulin resistance is a clinical/pathological status recognized through of hyperinsulinemia and altered glucose homeostasis, transforming various functions of the cell and contributing to the onset of several diseases. It has been observed that insulin resistance is present not only in type 2 diabetes but also in various organs and tissues, including the skeletal muscle, adipose tissue, and hepatic parenchyma, as well as the vascular tissue and cardiac muscle, which in majority cases are just evaluated in circumstances of the progression of chronic diseases.<sup>1</sup> It has been proposed that the heart is an organ that is not only a brand of systemic insulin resistance, as well as of myocardial insulin resistance (MIR), with MIR being an independent risk factor for heart disease.

The MIR is defined by the impairment of glucose uptake and utilization as an energy source by cardiac muscle.<sup>2</sup> MIR usually occurs at the same time as systemic insulin resistance or as a consequence of systemic insulin resistance.<sup>3,4</sup>

The heart is an insulin-sensitive organ, and studies have demonstrated the occurrence of MIR especially in subjects with heart failure, where a significant association between MIR and the development of heart failure has been found even in metabolically compensated diabetic subjects.<sup>5</sup>

The intracellular signaling pathway of MIR is complex, involving several factors and molecules, and activation of specific points in the myocardium has been demonstrated in individuals with insulin resistance.<sup>6</sup> Alterations in normal insulin signaling pathways such as those occurring in MIR contribute as increased risk factors for the development of cardiac dysfunctions. Therefore, if we take into consideration the repercussions of insulin resistance on the heart, it is interesting to differentiate between the outcomes secondary to over activation of signaling pathways that remain sensitive to insulin versus changes that are a consequence of an impaired ability of insulin to regulate glucose metabolism.

The complex outcomes of insulin signaling pathways in cardiac muscle associated with the systemic metabolic changes that define insulin resistance states will determine the MIR.<sup>2</sup>

The purpose of this study was to evaluate the MIR mechanism and its association with hypertension through the signaling pathway design based in research articles.

## METHODS

### Modeling of Signaling Pathway of Myocardial Insulin Resistance

The planning of molecular pathway maps involved a meticulous extraction of molecular properties from in the medical literature, followed by the establishment of the several components in a series of interconnected occurrences.

Supported in research paper, we choose well-reasoned pathways and we collect characteristics expression outline from those pathways. PubMed database was employed to evaluate reviews publications who have researched the MIR. The referenced data of the signaling pathway was chosen aggregating references of the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database.

The KEGG is a database with signaling pathway maps,

and references about biological process networks, genome sequencing, protein domains, aiming at understanding and using this data scientifically.<sup>7</sup>

We evaluate a total of 15 signaling pathways in KEGG database, and for each signaling pathways we distinguish the proteins associated to the MIR. We evaluate a total of fifteen signaling pathways in KEGG database, and for each signaling pathways we distinguish the proteins associated to the MIR. We then confronted the proteins and the fifteen interrelations. The KEGG database contains information about proteins, including pathway data proven in diagrams that make it feasible to build the interactivity of proteins into complex organic methods.

The graphic design of the signaling pathway was prepared using PathVisio software (version 3.3.0), and was applied to the graphic display of the signaling pathway, as it is a tool that enables the visibility and editing of biological signaling pathways. PathVisio is a free download path editor, bundled with the WikiPathways community pathway database and freely available for biological pathway evaluation.

According to Resolution CNS 510/2016, our study did not require the evaluation of the ethics committee, due to the fact that the research aimed to deepen the theoretical understanding of situations that arise spontaneously and contingently in medical practice.

## RESULTS

When searching the PubMed database using the term “insulin resistance myocardial”, we identified 4,373 results, and when using the association of the terms “insulin resistance myocardial” AND “signaling pathway” AND “systemic arterial hypertension” we found 450 results. We selected only 42 articles that presented a significant association between the terms used.

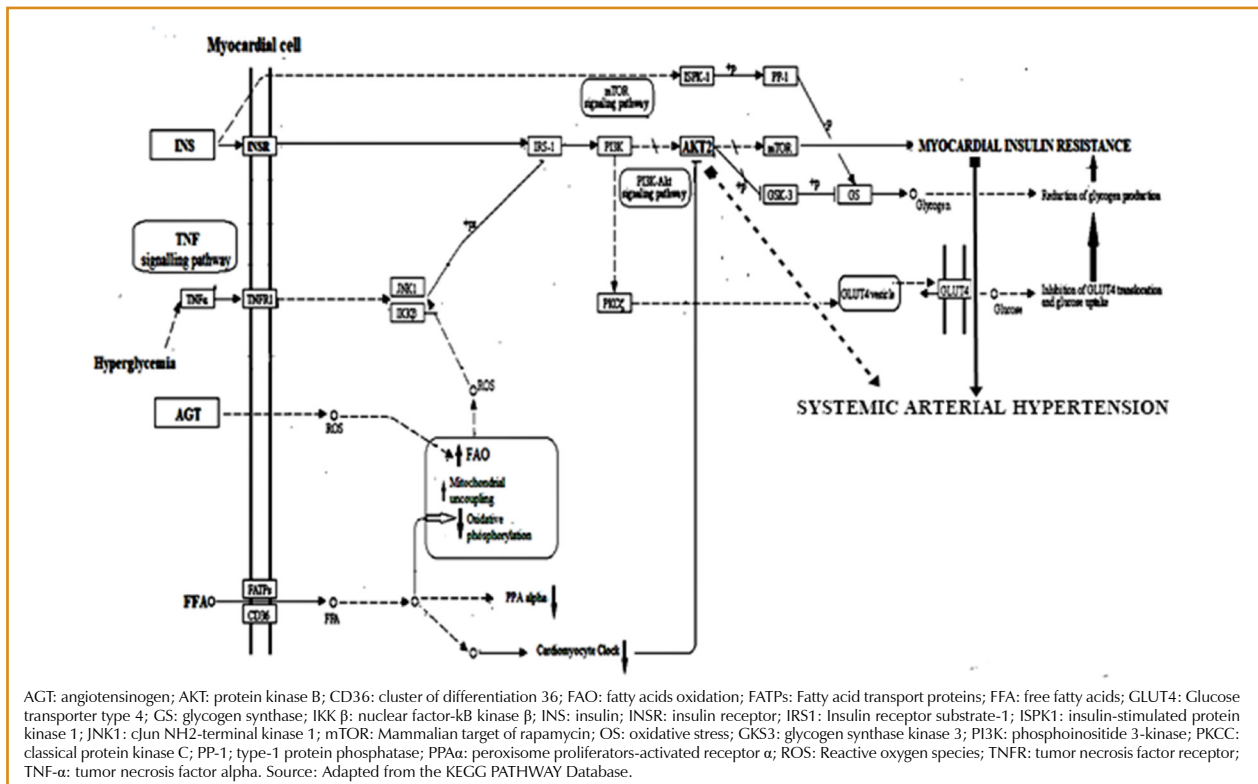
The basic mechanisms of insulin resistance as well as their interaction with different proteins in triggering of MIR are presented in Figure 1 (Adapted from the KEGG PATHWAY Database: [https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight\\_pathway?scale=1.0&map=map04931&keyword=INSULIN%20RESISTANCE](https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight_pathway?scale=1.0&map=map04931&keyword=INSULIN%20RESISTANCE)).

## DISCUSSION

In our work, we interlink a revision study with computer molding to comprehend the signaling pathway leading to the MIR.

Insulin leads to glucose uptake by cardiac muscle, adipocytes, and skeletal muscle through the connection of insulin to the cellular insulin receptor. Insulin resistance is defined as the reduced cellular ability to respond to the insulin action of several metabolic pathways, involving the transport of glucose to the various tissues, and is associated with several clinical situations, especially with type 2 diabetes mellitus, as well as with atherosclerosis, hypertension, and the metabolic syndrome.<sup>8</sup>

MIR is a metabolic disorder of the cardiomyocyte, arising from a reduction in the effectiveness of the myocardial cell to absorb glucose as well as reduced mitochondrial function and endothelial nitric oxide synthase. Thus, MIR is an independent risk factor of systemic insulin resistance for heart disease.<sup>9</sup>



**Figure 1.** Insulin resistance Myocardial - Signaling pathway diagram design.

We demonstrate the progression of MIR through a signaling pathway based on several studies. In the initial cascade for the development of MIR, the hyperglycemia, tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), angiotensinogen (AGT), free fatty acids (FFA), and of course insulin are involved. Usually, the normal cardiomyocytes gets most of its energy force through of glucose oxidation and FFA when in the fed state and the fasting state, respectively.<sup>10</sup>

Hyperglycemia has been linked to MIR, since hyperglycemia acts on the antilipolysis effect of insulin leading to elevation of FFA that regulates glucose utilization by the myocardial cell.<sup>11</sup>

TNF- $\alpha$  is an important endocrine and paracrine regulator produced by activating macrophages and monocytes with immune and inflammatory activity and cellular pleiotropic actions. TNF- $\alpha$  is associated with the onset of insulin resistance, as its elevation leads to metabolic dysregulation in various tissues including the myocardium. TNF- $\alpha$  is an important pro-inflammatory mediator, and high levels of TNF- $\alpha$  induce insulin resistance at the myocardial cell level through activation of various transcriptional pathways, thereby altering insulin signaling through serine phosphorylation.<sup>12</sup> Tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1), is the main membrane receptor that binds TNF- $\alpha$ , which can activate other transcription factors mediating cell survival and regulating inflammation, and is linked to mitochondrial abnormalities in cardiac muscle, as well as myocardial insulin resistance.<sup>13</sup>

AGT is  $\alpha$ -globulin that is part of the renin-angiotensin system a regulator of blood pressure and fluid-electrolyte balance. AGT is synthesized in the liver and in adipose tissue

and is a relevant regulator of blood pressure, being involved in insulin resistance through muscle vasoconstriction. Furthermore, hyperglycemia elevates the transcription of AGT secretion from the local angiotensin-converting enzyme.<sup>14</sup> Overexpression of angiotensinogen in myocardium decreased the level of cardiac fatty acid oxidation simultaneously with the reduction of medium chain acyl CoA dehydrogenase, of carnitine palmitoyl transporterase 1 and of (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )).<sup>15</sup>

FFA is lipid species resulting from triacylglycerol by ester bond cleavage secondary to the action of lipase. As mentioned earlier, the myocardial cell receives most of its energy force through FFA when in the fasting state.<sup>10</sup> Thus, elevations in circulating FFA levels involve molecular mechanisms that lead to modifications in insulin signaling in cardiomyocytes that will determine MIR.<sup>16</sup> FFA penetrates the cardiomyocytes carried by transport proteins or through passive diffusion. FFA uptake by the myocardial cell also occurs via cluster of differentiation 36 through insulin stimulation.<sup>17</sup>

INSR is a heterotetrameric receptor belonging to the family of tyrosine kinase receptors being formed by two  $\alpha$  subunits spanning the extracellular segment, and two  $\beta$  subunits includes transmembrane and intracellular control.<sup>18</sup> It has been reported the different actions of insulin and the importance of its altered signaling in individuals presenting with MIR, which are characterized by reduced INSR activity.<sup>19</sup>

Insulin acting directly on the myocardial cell will stimulate, through the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, insulin-stimulated protein kinase-1 and protein phosphatase 1, which due to its main role in muscle glycogen



production is a determinant in the pathogenesis of MIR due to the reduction of glycogen in cardiomyocytes.<sup>20</sup>

In the central part of the MIR progression signaling pathway cascade the following components are involved: cJun NH2-terminal kinase 1 (JNK1), nuclear factor- $\kappa$ B kinase  $\beta$  (IKK  $\beta$ ), reactive oxygen species (ROS), peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$  (PPA $\alpha$ ), fatty acids oxidation (FAO), Insulin receptor substrate-1 (IRS1), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), and protein kinase, classic (PKCC).

JNK1 is a stress-stimulated protein kinase, and is involved in the development of MIR.<sup>21</sup> The mechanism involving JNK1 in MIR is explained by inhibition of insulin signaling mediated by serine-307 phosphorylation of IRS-1.<sup>22</sup> Another key point in triggering MIR by increased JNK1 arising from increased macrophage concentration in myocardial tissue.

IKK $\beta$  is one of two serine-threonine kinases that inhibit insulin action by decreasing phospho-tyrosine residues of IRS1 inducing insulin resistance.<sup>23</sup> IKK $\beta$  is able to interfere with metabolic branch of insulin signaling directly by phosphorylating IRS1 or by phosphorylating inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B having insulin resistance as a consequence. Furthermore, IKK $\beta$  plays an important role in the regulation of pro-apoptotic activity as a feedback to oxidative stress.<sup>24</sup> Similarly, IKK stimulated by TNF- $\alpha$  resulting in an upregulation of inflammatory mediators also plays a key role in the induction of MIR.<sup>25</sup>

Studies have demonstrated the behavior of ROS in myocardial dysfunction associated with insulin resistance. There is evidence that ROS mediate cardiac injury from MIR by modifying protein signaling, altering cardiomyocyte metabolism, and promoting cardiac dysfunction. Hyperglycemia and insulin resistance induces an increase in ROS, initiating intracellular molecular signaling. Thus, cardiomyocyte-ROS act as an important messenger in the MIR signaling pathway.<sup>26</sup>

PPA $\alpha$  is a nuclear receptor that commands a number of genes in different pathways of lipid metabolism and also plays an important role in MIR. PPA $\alpha$  in the cardiomyocyte plays an important role in the mechanism of FAO via FA transport, beta-oxidation, and esterification, and regardless of the elevation of FA mobilization, its activators reduce plasma FFAs.<sup>27</sup> It has been suggested that the negative regulation of MIR by PPA $\alpha$  would be associated with PPA $\alpha$ -inhibition mediated through the PIK3/AKT/ mTOR signaling pathways.<sup>28</sup>

Myocardial FAO is a complex system, and studies have shown that FAO has with consequences damage to the cardiomyocyte due to alterations in mitochondrial metabolism with blockage of glucose oxidation, increased production of lactic acid and hydrogen ions leading to MIR with heart failure.<sup>29,30</sup> Thus, studies suggest that reducing the efficacy of FAO would result in the accumulation of long-chain FA with consequent production of harmful lipid metabolites hastening the development of MIR.<sup>31</sup>

IRS-1 is the key molecule in insulin signaling and its phosphorylation is one of the links in triggering the insulin resistance signaling pathway. IRS-1 is essential for the activity and homeostasis of the heart, and hyperinsulinemia inducing metabolic stress leads to its suppression in cardiomyocytes being one of the trigger points of MIR.<sup>32</sup> IRS-1 then attracts and activates PI3K, initiating a series of signaling

events leading to the triggering of AKT and its various targets. Thus, MIR is related to the activation of this pathway due to IRS-1 deficiency.<sup>33</sup>

PI3K are heterodimeric groups consisting of mediating and catalytic subunits that are involved in glucose metabolism and also participate in various cellular activities ranging from cell growth to apoptosis. Investigation of PI3K activity in insulin signaling has been evaluated, and studies show that its activity is decreased in insulin resistance.<sup>34</sup> In MIR, altered PI3K-related insulin signaling is associated with reduced cardiomyocyte FAO rates occurs as a function of mitochondrial dysfunction and reduced PPAR $\alpha$  expression.<sup>35</sup>

PKC $\epsilon$  is a family of serine/threonine kinases that are important factors in cellular physiology, playing a central role in signaling for various cellular responses, and may influence insulin signaling through serine phosphorylation of IRS-1.<sup>36</sup> Hyperglycemia activates PKC $\epsilon$ , and insulin resistance in muscle demonstrated that PKC $\epsilon$  are chronically controlled and phosphorylated in insulin resistance. In addition, PKC $\epsilon$ -mediated phosphorylation regulates glycogen synthase with its own changes in its signaling in myocytes related to insulin resistance.<sup>37</sup> Thus, the manifestation of PKC $\epsilon$  in muscle is enough to control the insulin signaling cascade with changes in cardiomyocyte glucose metabolism.<sup>38</sup>

In the final outcome of the MIR signaling cascade are implicated: insulin-stimulated protein kinase 1 (ISPK1); type-1 protein phosphatase (PP-1); AKT2; mTOR; glycogen synthase kinase 3 (GSK3); and glucose transporter type 4 (GLUT4).

ISPK-1 is part of the family of serine/threonine protein kinases called ribosomal S6 kinases. ISPK-1 is mainly expressed in muscle and contributes to the pathogenesis of the intensified insulin deficiency of glycogen synthesis.<sup>39</sup> ISPK-1 may interfere with insulin's performance on metabolism by phosphorylating regulatory proteins. ISPK-1 may interfere with insulin's performance on metabolism by phosphorylating regulatory proteins. ISPK-1 directly activates the activation of PP-1 by phosphorylation of the serine in the G subunit of this protein.<sup>40</sup> Oxidative stress on PP-1 causes a reduction in glycogen production that will trigger MIR.

AKT2 is one of the three isoforms of the AKT family and performs an important function in the insulin signaling pathway. Studies show that AKT1 and AKT2 are the most prevalent isoforms in the myocardium, and the AKT2 isoform is critical for glucose uptake by the myocardial cell, an effect that is not dependent on AKT1, thus playing an important role in the development of MIR.<sup>41</sup> In addition, AKT2 participates in the phosphorylation of mTOR, activating the AKT/mTOR signaling cascade that culminates in the triggering of MIR.<sup>2</sup>

GSK3 acts in protein biosynthesis, in addition to regulating cellular metabolism, and reducing glycogen. GSK3 has been linked to glucose homeostasis and the triggering of insulin resistance because of its role in controlling glycogen synthesis. Blocking the action of GSK3 leads to improved insulin action. GSK3 in cardiomyocyte and MIR has been shown to be associated with oxidative stress and reduced glycogen production.<sup>42</sup>

GLUT4 plays a key role in glucose uptake inducing elevation of cardiac contractility as well as increasing the amount of circulating insulin through the sarcolemma of cardiomyocytes.<sup>43</sup>

## CONCLUSION

MIR and hypertension requires a number of factors in its signaling pathway, and the interplay between various mechanisms and molecular interactions are important factors in the development of MIR and hypertension. In MIR, GLUT4












becomes trapped within the cardiomyocyte, thereby inhibiting its translocation and uptake of glucose, leading to a reduction in glycogen production and triggering MIR. MIR may be one of the contributing factors in triggering hypertension.

## REFERENCES

- Sorriento D, Rusciano MR, Visco V, Fiordelisi A, Cerasuolo FA, Poggio P, et al. The Metabolic Role of GRK2 in Insulin Resistance and Associated Conditions. *Cells*. 2021;10(1):167.
- Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118(7):1151-69.
- Mazumder PK, O'Neill BT, Roberts MW, Buchanan J, Yun UJ, Cooksey RC, et al. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant ob/ob mouse hearts. *Diabetes*. 2004;53(9):2366-74.
- Ilkun O, Wilde N, Tuinei J, Pires KM, Zhu Y, Bugger H, et al. Antioxidant treatment normalizes mitochondrial energetics and myocardial insulin sensitivity independently of changes in systemic metabolic homeostasis in a mouse model of the metabolic syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;85:104-16.
- Saotome M, Ikoma T, Hasan P, Maekawa Y. Cardiac Insulin Resistance in Heart Failure: The Role of Mitochondrial Dynamics. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3552.
- Cook SA, Varela-Carver A, Mongillo M, Kleinert C, Khan MT, Leccisotti L, et al. Abnormal myocardial insulin signalling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2010;31(1):100-11.
- Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, Sato Y, Morishima K. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D353-D361.
- Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2068-76.
- Qi Y, Xu Z, Zhu Q, Thomas C, Kumar R, Feng H, et al. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38 MAPK during insulin resistance. *Diabetes*. 2013; 62(11):3887-900.
- Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51(10):3020-4.
- Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):527-32.
- Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cell Biochem*. 2018;119(1):105-110.
- Metwally Ibrahim SEL, Kosba AA. Royal jelly supplementation reduces skeletal muscle lipotoxicity and insulin resistance in aged obese rats. *Pathophysiology*. 2018;25(4):307-15.
- Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2012;17(5):330-41.
- Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2080-90.
- Han L, Liu J, Zhu L, Tan F, Qin Y, Huang H, et al. Free fatty acid can induce cardiac dysfunction and alter insulin signaling pathways in the heart. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):185.
- Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab*. 2012;15(6):805-12.
- Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol*. 1994; 266(2 Pt 1):C319-34.
- Raher MJ, Thibault HB, Buys ES, Kuruppu D, Shimizu N, Brownell AL, et al. A short duration of high-fat diet induces insulin resistance and predisposes to adverse left ventricular remodeling after pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(6):H2495-502.
- Bajaj M, Defronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(3):311-23.
- Gorgani-Firuzjaee S, Ahmadi S, Meshkani R. Palmitate induces SHIP2 expression via the ceramide-mediated activation of NF- $\kappa$ B, and JNK in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;450(1):494-9.
- Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD. Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(1):1-22.
- Denhez B, Rousseau M, Spino C, Dancoset DA, Dumas MÈ, Guay A, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in podocytes through inhibition of IRS1 via activation of both IKKbeta and mTORC1. *Sci Rep*. 2020;10(1):21628.
- Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(3-4):222-31.
- Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016;23(1):87.
- Mellor KM, Ritchie RH, Delbridge LM. Reactive oxygen species and insulin-resistant cardiomyopathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(2):222-8.
- Ferreira AVM, Parreira GG, Green A, Botion LM. Effects of fenofibrate on lipid metabolism in adipose tissue of rats. *Metabolism*. 2006;55(6):731-5.
- Balakumar P, Sambathkumar R, Mahadevan N, Muhsinah AB, Alsayari A, Venkateswaramurthy N, et al. Molecular targets of fenofibrate in the cardiovascular-renal axis: A unifying perspective of its pleiotropic benefits. *Pharmacol Res*. 2019;144:132-41.
- Pasqua T, Rocca C, Giglio A, Angelone T. Cardiometabolism as an Interlocking Puzzle between the Healthy and Diseased Heart: New Frontiers in Therapeutic Applications. *J Clin Med*. 2021;10(4):721.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005;85(3):1093-129.
- Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2011;90(2):202-9.
- Guo CA, Guo S. Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R131-R143.
- Soliman H, Nyamandi V, Garcia-Patino M, Varela JN, Bankar G, Lin G, et al. Partial deletion of ROCK2 protects mice from high-fat diet-induced cardiac insulin resistance and contractile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(1):H70-81.
- Cheng RD, Ren W, Sun P, Tian L, Zhang L, Zhang J, et al. Spinal cord injury causes insulin resistance associated with PI3K signaling pathway in hypothalamus. *Neurochem Int*. 2020;140:104839.
- Abel ED. Free fatty acid oxidation in insulin resistance and obesity. *Heart Metab*. 2010;48:5-10.
- Corbalán-García S, Gómez-Fernández JC. Classical protein kinases C are regulated by concerted interaction with lipids: the importance of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *Biophys Rev*. 2014;6(1):3-14.
- Donnelly R, Chang H, Azhar S, Reaven GM. Tissue-dependent activation of protein kinase C in fructose-induced insulin resistance. *Endocrine*. 1995;3(2):129-33.
- Hennige AM, Heni M, Machann J, Staiger H, Sartorius T, Hoene M, et al. Enforced expression of protein kinase C in skeletal muscle causes physical inactivity, fatty liver and insulin resistance in the brain. *J Cell Mol Med*. 2010;14(4):903-13.
- Bjørbaek C, Vik TA, Echwald SM, Yang PY, Vestergaard H, Wang JP, et al. Cloning of a human insulin-stimulated protein kinase (ISPK-1) gene and analysis of coding regions and mRNA levels of the ISPK-1 and the protein phosphatase-1 genes in muscle from NIDDM patients. *Diabetes*. 1995;44(1):90-7.
- Moller DE, Xia CH, Tang W, Zhu AX, Jakubowski M. Human rsk isoforms: cloning and characterization of tissue-specific expression. *Am J Physiol*. 1994;266(2 Pt 1):C351-9.
- Wang Q, Ren J. mTOR-Independent autophagy inducer trehalose rescues against insulin resistance-induced myocardial contractile anomalies: Role of p38 MAPK and Foxo1. *Pharmacol Res*. 2016;111:357-73.
- Lee J, Kim MS. The role of GSK3 in glucose homeostasis and the development of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77 Suppl 1:S49-57.
- Abel ED. Glucose transport in the heart. *Front Biosci*. 2004;9(1):201-15.

# BIOMARCADORES VASCULARES EM PACIENTES HIPERTENSOS

## VASCULAR BIOMARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Bill de Toledo Ribeiro<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> , Marcela de Moraes Mesquita<sup>1</sup> , Natalia Voltani Campos de Toledo<sup>1,2,3,4,5,8</sup> , Fernanda Kengen Vasconcelos Leon de Oliveira<sup>1,2,3,9,10,11,12</sup> , Angelina Reis Alessio Gaspar<sup>1</sup> , Emanuel Inocencio Ribeiro da Silva<sup>1,13,14</sup> , Carlos Eugênio Veiga dos Santos<sup>1,15,16,17,18</sup> , Rafael Santos Costa<sup>1,19</sup> , Jorge Ferreira da Silva Junior<sup>1</sup> , Roberta Rodrigues Teixeira de Castro<sup>1</sup> , Erika Maria Gonçalves Campana<sup>20</sup> 

### RESUMO

**Fundamento:** Avaliação da dinâmica vascular tem sido associada a uma melhor quantificação do risco cardiovascular de pacientes hipertensos. **Objetivo:** Avaliar a rigidez arterial em pacientes hipertensos acompanhados no ambulatório escola da Universidade Iguçu, avaliar a dinâmica vascular e rigidez arterial desta população e propor estratégias para uma maior proteção cardiovascular destes pacientes. **Métodos:** Estudo prospectivo, aberto, avaliando a taxa de pacientes com pressão arterial sistólica central  $\geq 120$ mmHg e  $\leq 120$ mmHg; e a velocidade de onda pulso  $\geq 10$ m/s e  $\leq 10$ m/s através da avaliação de pacientes consecutivos atendidos no ambulatório escola, com  $> 18$  anos, no período de agosto/2019 a março/2020. Análise de dados demográficos, condições clínicas associadas e presença de outros fatores de risco. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação dos parâmetros centrais e de rigidez arterial pela técnica oscilométrica. Análise estatística: análise descritiva dos dados em média com desvio padrão para as variáveis contínuas, e percentual do número total para as demais variáveis. As análises foram feitas com software Excel, versão 2101 (build 13628.20448 Microsoft Store). **Resultados:** 56 pacientes (44 femininos); média idade  $56,08 \pm 12,24$  anos. Média de PA  $135,08 \pm 15,73/85,39 \pm 10,30$ mmHg. Pacientes com pressão sistólica central  $\geq 120$ mmHg: 32,14%; pacientes com a velocidade de onda de pulso  $\geq 10$ m/s: 26,78%. Quantidade de medicamentos anti-hipertensivos por paciente com PAsc  $\geq 120$ mmHg: 1 droga (38,88%), 2 drogas (61,11%), 3 drogas (0%),  $> 3$  drogas (0%). Quantidade de medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes com VOP  $\geq 10$ m/s: 1 droga (26,66%), 2 drogas (66,67%), 3 drogas (6,67%),  $> 3$  drogas (0%). **Conclusão:** Mais de um quarto da população apresentava elevação da PAsc e da VOP. Cerca de 30% dos participantes que apresentavam VOP  $\geq 10$ m/s estavam em sua maioria (74,34%) usando dois ou mais fármacos anti-hipertensivos em combinação livre. Estas informações implicam na necessidade de reavaliação da estratégia terapêutica objetivando não apenas o alcance das metas de PA, mas a efetiva proteção CV.

**Descritores:** Pressão Arterial Central; Hipertensão; Pressão Arterial.

### ABSTRACT

**Background:** Assessment of vascular dynamics has been associated with better quantification of cardiovascular risk in hypertensive patients. **Objective:** To evaluate arterial stiffness in hypertensive patients followed up at the Iguçu University

1. Universidade Iguçu – UNIC. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Hospital Geral de Nova Iguaçu – HGNI. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Hospital Estadual de Traumatologia e Ortopedia da Baixada Fluminense – HTO. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Hospital Memorial Grande Rio. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Unidade de Pronto Atendimento 24 horas Carlinhos da Tinguá. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. Universidade Paulista. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Hospital Universitário Antônio Pedro -UFF. Niterói, RJ, Brasil.
8. Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.
9. Hospital da Gamboa - IMS. R2 Dermatologia. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
10. UTI materna da Perinatal. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Hospital Marcos Moraes. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Universidade Gama Filho. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
13. Hospital Jesus Pequenino -HJP. Bezerros, PE, Brasil.
14. Hospital Regional de Palmares. Palmares, PE, Brasil.
15. Hospital Nair Alves Raimundo. Cachoeirinha, PE, Brasil.
16. Unidade Mista Presidente Castelo Branco. São Joaquim do Monte, PE, Brasil.
17. Unidade Mista Nossa Senhora de Fátima. São Joaquim do Monte, PE, Brasil.
18. Unidade Mista Maria Elizária Paz. Pernambuco, PE, Brasil.
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC/DERC). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia/AMB. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência: Erika Maria Gonçalves Campana. Rua São Januario, 159. Apto 1103B. Fonseca, Niteroi. RJ. Brasil. CEP: 24130-386. campanaemg@gmail.com  
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300239-44

outpatient clinic, to evaluate the vascular dynamics and arterial stiffness of this population and to propose strategies for greater cardiovascular protection in these patients. *Methods:* Prospective, open study, evaluating the rate of patients with central systolic blood pressure  $\geq 120\text{mmHg}$  and  $\leq 120\text{mmHg}$ ; and pulse wave velocity  $\geq 10\text{m/s}$  and  $\leq 10\text{m/s}$  through the evaluation of consecutive patients treated at the school outpatient clinic, aged  $>18$  years, from August/2019 to March/2020. *Analysis of demographic data, associated clinical conditions and presence of other risk factors. All patients underwent assessment of central parameters and arterial stiffness using the oscillometric technique. Statistical analysis: descriptive analysis of data in mean with standard deviation for continuous variables, and percentage of the total number for other variables. Analyzes were performed using Excel software, version 2101 (build 13628.20448 Microsoft Store). Results:* 56 patients (44 female); mean age  $56.08 \pm 12.24$  years. Mean BP  $135.08 \pm 15.73/85.39 \pm 10.30\text{mmHg}$ . Patients with central systolic pressure  $\geq 120\text{mmHg}$ : 32.14%; patients with pulse wave velocity  $\geq 10\text{m/s}$ : 26.78%. Number of antihypertensive drugs per patient with SBP  $\geq 120\text{mmHg}$ : 1 drug (38.88%), 2 drugs (61.11%), 3 drugs (0%),  $> 3$  drugs (0%). Number of antihypertensive drugs used by patients with PWV  $\geq 10\text{m/s}$ : 1 drug (26.66%), 2 drugs (66.67%), 3 drugs (6.67%),  $> 3$  drugs (0%).

**Keywords:** Central Arterial Pressure; Hypertension; Arterial Pressure.

## INTRODUÇÃO

A associação de risco cardiovascular com a pressão arterial (PA) braquial, e o benefício clínico de baixar a PA com terapia anti-hipertensiva é bem documentado na literatura. O objetivo do tratamento nos pacientes com hipertensão não complicados, que são pacientes de risco baixo a moderado é alcançar uma PA braquial de consultório  $\leq 140/90\text{mmHg}$ . Um controle mais agressivo da PA, alvo  $\leq 130/80\text{mmHg}$ , é defendido para pacientes com alto risco cardiovascular.<sup>1</sup>

Os estudos da dinâmica vascular e da rigidez arterial são a prioridade na moderna pesquisa da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Estes parâmetros avaliados pela medida da pressão sistólica central (PSc) e pela velocidade de onda de pulso (VOP) melhoram a capacidade de estratificar o risco do paciente e podem se tornar alvos terapêuticos da hipertensão no futuro.<sup>2,3</sup>

Existe um processo natural de desgaste e modificação progressiva da estrutura da parede arterial, na ausência de qualquer outro fator além do envelhecimento biológico de cada indivíduo. Este mecanismo por si só produzirá desgaste da parede arterial, promovendo redução da espessura, fragmentação e desorganização das lâminas de elastina resultando na distensibilidade e aumento da rigidez da parede das grandes artérias. Esta alteração pode ser medida por um aumento da velocidade de transmissão da onda de pulso e do retorno da onda reflexa. Com isto, ocorre influência na pressão arterial sistólica central, na pressão de pulso central, no “índice de incremento” e em outros índices de integração ventrículo-vascular.<sup>4-6</sup>

Os fatores aceleradores do envelhecimento arterial são múltiplos: programação fetal, fatores genéticos, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes *mellitus*, doença renal crônica, doenças crônicas com componente inflamatório, tabagismo, entre outros. A identificação de indivíduos com envelhecimento vascular acelerado pode permitir uma intervenção específica mais precoce, com controle dos diversos fatores de risco. Para cada aumento de 1m/s de velocidade da onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral (VOPcf), o risco de morte cardiovascular, evento cardiovascular ou mortalidade por outras causas aumentam entre 14 e 15%.<sup>4-6</sup>

A VOP é considerada o padrão ouro para avaliar a rigidez arterial e a sua mensuração foi demonstrada como prognosticadora de eventos cardiovasculares. Uma proporção substancial de indivíduos pode ser reclassificada de um risco cardiovascular intermediário para um risco mais elevado, quando há maior rigidez arterial medida pela VOP.<sup>4-9</sup> A medida da VOP está estabelecida como bom marcador de comprometimento vascular e como método preditor e prognóstico, permitindo, atualmente, a identificação precoce do comprometimento dos órgãos-alvo na HAS. No estudo CAFÉ,<sup>10-12</sup> que foi um subestudo do ensaio clínico ASCOT, evidenciou-se que reduzir a pressão sistólica central (PSc), além da redução da PA periférica resultou em maior diminuição de risco cardiovascular. Demonstrando a importância da dinâmica vascular na avaliação do paciente hipertenso.

Essas medidas periféricas podem ser refinadas, com a realização das medidas fora do consultório pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MAPA e MRPA).

O objetivo do trabalho foi avaliar a PAS central e a VOP nos pacientes atendidos no ambulatório de cardiologia da Universidade Iguazu (UNIG), conhecer a dinâmica vascular e rigidez arterial desta população e propor estratégias para uma maior proteção cardiovascular destes pacientes.

## MÉTODOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Nova Iguaçu, atendendo à Resolução 466/2021 Ministério da Saúde. Todos os participantes do estudo foram informados e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. Foi garantida aos participantes a manutenção de sigilo e anonimato de suas identidades e informações.

Estudo prospectivo, de rótulo aberto, avaliando a taxa de pacientes com pressão arterial sistólica central  $\geq 120\text{mmHg}$  e  $\leq 120\text{mmHg}$ ; e a velocidade de onda pulso  $\geq 10\text{m/s}$  e  $\leq 10\text{m/s}$  através da verificação da pressão arterial braquial no consultório, realização do exame Avaliação da Dinâmica Funcional Cardiovascular (ADFCV), exames complementares, entrevista

com pacientes consecutivos atendidos no ambulatório de cardiologia escola da Universidade Iguazu (CMS Vasco Barcelos), com >18 anos, no período de agosto/2019 a março/2020.

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

Avaliação da Dinâmica Funcional Cardiovascular (ADFCV) foi realizada no aparelho CardiosDyna-MAPA AOP, utilizando-se o protocolo de Medida Tríplice.<sup>1</sup>

A análise dos parâmetros da ADFCV. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação dos parâmetros centrais e de rigidez arterial pela técnica oscilométrica. Os critérios de inclusão e exclusão serão apresentados na Tabela 1.

Análise estatística: análise descritiva dos dados em média com desvio padrão para as variáveis contínuas, e percentual do número total para as demais variáveis. As análises foram feitas com software Excel, versão 2101 (build 13628.20448 Microsoft Store).

## RESULTADOS

As características demográficas da população estudada estão expostas na Tabela 2.

As medidas de PAS e PAD braquial e frequência dos fatores de risco adicionais para a população estudada estão apresentadas na Tabela 3.

As Tabelas 4 e 5 apresentam as frequências de valores de PAS central abaixo e  $\geq 120$ mmHg, bem como de VOP abaixo e  $\geq 10$ m/s.

O esquema terapêutico anti-hipertensivo nestes pacientes de acordo com a quantidade de drogas utilizadas, encontra-se na Tabela 6.

O esquema terapêutico foi identificado nos grupos de pacientes que apresentavam PASc  $\geq 120$ mmHg e VOP  $\geq 10$ m/s, conforme a Tabelas 7 e 8 a seguir.

## DISCUSSÃO

O comportamento alterado de parâmetros da hemodinâmica central, tais como a pressão arterial sistólica central (PASc), refletem a presença de rigidez arterial e têm um papel fundamental na interface entre o continuum cardiovascular tradicional e o continuum de envelhecimento vascular que representa a visão moderna na fisiopatologia das doenças cardiovasculares.<sup>11-25</sup>

A presença de valores de PAS central elevados está associada ao maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>1,4,6</sup> Em nossa população um terço dos pacientes apresentava PAS central  $\geq 120$ mmHg. Em um estudo de

**Tabela 1.** Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
>18 anos	Gravidez
Receber terapia anti-hipertensiva para hipertensão essencial não complicada (HAS estágio 1 e 2)	Tomar > 3 medicamentos anti-hipertensivos
Tomar 1 ou 2 medicamentos anti-hipertensivos.	Hipertensão complicada ou resistente.

Fonte: tabela desenvolvida para a pesquisa.

**Tabela 2.** Características demográficas da população.

Número de pacientes	56	Desvio Padrão
Idade	Média: 58,08	12,24
Sexo	Feminino: 44	0
	Masculino: 12	0
Cor	Branco: 20	0
	Preto: 11	0
	Não branco/não preto: 25	0
Escolaridade	Analfabeto: 0	0
	Alfabetizado: 8	0
	Ensino fundamental: 26	0
	Ensino médio: 18	0
	Superior: 4	0

Fonte: Tabela desenvolvida para a pesquisa.

mundo real realizado na Índia, apresentou taxa de 84,3% com a PAS central não controlada na primeira visita, ao final do estudo, após ajustes na terapia anti-hipertensiva (migração de monoterapia para combinação fixa de fármacos), apenas 48% dos pacientes persistiam com PAS central não controlada.<sup>26</sup> Outro estudo realizado com 92 pacientes em uma clínica geral no centro de Portugal, onde 59,8% e 57,6% dos pacientes com taxas de pressão sistólica periférica e pressão sistólica central foram controlados, respectivamente.

A presença de uma VOP >10m/s tem sido caracterizada com um marcador de risco CV. E entre os pacientes hipertensos em tratamento farmacológico, a persistência de VOP >10m/s é um marcador de pior prognóstico com maior morbidade e mortalidade CV.<sup>1,27-30</sup> Neste estudo, mais de um quarto dos participantes (26,8%) apresentam VOP  $\geq 10$ m/s sinalizando para presença de envelhecimento vascular acelerado em um percentual significativo dos pacientes atendidos no nosso ambulatório escola.

O número de hipertensos com a pressão arterial (PA) não controlada é muito elevado, a despeito dos grandes avanços na terapêutica farmacológica da HA.<sup>1-3</sup> As evidências mostram que apenas cerca de 40% dos pacientes respondem à monoterapia (e apenas cerca de 30% atingem o controle da PA.<sup>1-6,9,10,31</sup> Concordante com a literatura, mais de sessenta por cento dos nossos pacientes encontravam-se em uso de dois ou mais fármacos anti-hipertensivos.

A ausência de redução na velocidade de onda pulso com o tratamento anti-hipertensivo, mesmo quando a metas de PA periféricas são alcançadas, tem sido reconhecida, como um preditor de morbidade e mortalidade em pacientes hipertensos tratados. Sabidamente a PA é um dos determinantes da VOP, por outro lado a diminuição da PA pode atenuar a rigidez arterial.<sup>1</sup> No estudo de Guerinet al. a ausência de redução da VOP em resposta à redução da PA em pacientes com insuficiência renal terminal, resultou em aumento maior do que duas vezes na mortalidade por todas e causas e na mortalidade CV (risco relativo 2,59 [IC 95%; 1,51-4,43] e risco relativo, 2,35, [IC 95%; 1,23-4,41], respectivamente)<sup>34</sup>. Em nossos resultados, cerca de 30% dos participantes apresentavam VOP  $\geq 10$ m/s e este grupo estavam em sua maioria (74,34%) usando dois ou mais fármacos anti-hipertensivos.

**Tabela3.** Medidas de PAS e PAD braquial e frequência dos fatores de risco adicionais.

Características	Geral (n=56)	Desvio Padrão	
PAS (mmHg)	Média: 135,08	15,73	
PAD (mmHg)	Média: 85,39	10,30	
Tabagismo (sim / não / parou há mais de 5 anos)	12,5% (7) / 66,07% (37) / 21,42% (12)	- / - / -	
Dislipidemia (Colesterol total >190mg/dl e/ou LDL-colesterol >115mg/dl e/ou HDL-colesterol <40mg/dL nos homens ou < 46mg/dL nas mulheres e/ou triglicérides >150mg/dL) (sim / não ou não sabem)	16,07% (9) / 83,92% (47)	-	
Disglicemia (Glicemia plasmática em jejum: 100-125mg/dL ou Teste oral de tolerância à glicose: 140-199mg/dL em 2 horas ou Hemoglobina glicada: 5,7-6,4%) (sim / não ou não sabem)	16,07% (9) / 83,92% (47)	-	
Excesso de peso (IMC $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup> ou cintura abdominal $\geq$ 102cm nos homens ou $\geq$ 88cm nas mulheres) (sim / não ou não sabe)	39,28% (22) / 60,71% (34)	-	
Hiperuricemia: (sim / não ou não sabem)	3,57% (2) / 96,42% (54)	-	
Alcoolismo ( $\geq$ 30g/d homem e $\geq$ 15g/d mulher) (sim / não / passado)	10,71% (6) / 92,85% (52) / 7,14% (4)	- / -	
Sedentarismo (<30 minutos pelo menos 3x na semana) (sim / não)	41,07% (23) / 58,92% (33)	-	
História familiar prematura de DCV em parentes 1º Grau: (H<55; M< 65) (sim / não ou não sabem)	28,57% (16) / 71,42% (40)	-	
Lesão de órgãos alvo	Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) (sim / não ou não sabem)	35,71% (20) / 64,28% (36)	-
	Espessamento intima-média carótidas (EMI) (sim / não ou não sabem)	8,92% (5) / 91,07% (51)	-
	VOP >10m/s (sim / não ou não sabem)	26,78% (15) / 73,21% (41)	-
	Doença Arterial Obstrutiva Periférica Assintomática ou Índice tornozelo-braquial <0,9 (sim / não ou não sabem)	0	-
	Doença Renal Crônica Estágio 3 (TFG CKD-EPI: 30-60mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) (sim / não ou não sabem)	0	-
Doenças Concomitantes	Albuminúria entre 30 e 300 mg/24h ou relação albumina-creatinina urinária 30 a 300 mg/g (sim / não ou não sabem)	0	-
	Doença cerebrovascular (Acidente Vascular Encefálico Isquêmico e/ou Hemorragia cerebral e/ou Ataque isquêmico transitório prévios) (sim / não ou não sabem)	1,78% (1) / 98,21% (55)	-
	Doença da artéria coronária (Angina Estável ou Instável ou Infarto Agudo do Miocárdio ou Angioplastia ou Cirurgia de revascularização do miocárdio prévios) (sim / não ou não sabem)	1,78% (1) / 98,21% (55)	-
	Doença Arterial Obstrutiva Periférica Sintomática (claudicação) (sim / não ou não sabem)	0	-
	Doença Renal Crônica estágio 4 (RFG-e < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) ou albuminúria > 300 mg/24h(sim / não ou não sabem)	0	-
Retinopatia Avançada (hemorragias, exsudatos, papiledema) (sim / não ou não sabem)	1,78% (1) / 98,21% (55)	-	

Fonte: tabela desenvolvida para a pesquisa.

**Tabela 4.** Valores das pressões arteriais na raiz de aorta.

Número de pacientes com pressão sistólica central (PASC)	n	%
≥ 120mmHg	18	32,14
≤ 120mmHg	38	67,85
Total	56	100,0

Fonte: Tabela desenvolvida para esta pesquisa.

**Tabela 5.** Valores da velocidade de onda de pulso.

Número de pacientes com a velocidade de onda de pulso (VOP)	n	%
≥ 10m/s	15	26,78
≤ 10m/s	41	73,21
Total	56	100,0

Fonte: Tabela desenvolvida para esta pesquisa.

**Tabela 6.** Quantidade de medicamentos anti-hipertensivos por pacientes.

Quantidade de drogas utilizadas	n	%
Nenhuma droga	0	0
1 droga	22	39,28
2 drogas	30	53,57
3 drogas	4	7,14
> 3 drogas	0	0
Total	56	100

Fonte: Tabela desenvolvida para esta pesquisa.

## LIMITAÇÕES

O estudo teve algumas dificuldades como o atraso no cronograma de início decorrente da necessidade de completarmos todo o processo regulatório junto ao comitê de ética e também as atividades acadêmicas suspensas por tempo indeterminado (portanto a coleta de dados encontra-se suspensa, mantivemos apenas uma rotina para dispensação de medicamentos aos pacientes) em função do decreto Nº 46966 de 11/03/2020 sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus.

## REFERÊNCIAS

- Barroso, Weimar KunzSebaet al. "Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020." "Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020." *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3): 516-658. doi:10.36660/abc.20201238.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Linee Guida ESC/ESH 2018 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Task Force per la Diagnosi e il Trattamento dell'ipertensione Arteriosa della Società Europeadi Cardiologia (ESC) e della Società Europea dell'ipertensione Arteriosa (ESH) [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)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(11 Supply 1):3S-73S.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3<sup>rd</sup> JP, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135(25): e1159-e1195.
- Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong K-T, Dufouil C, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens*. 2010;28(11):2336-40.
- O'Rourke MF, Adji A. Basis for use of central blood pressure measurement in office clinical practice. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(1):28-38
- Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Lusó - Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. *Arq Bras Cardiol*.

**Tabela 7.** Valores da quantidade de medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes com PASC ≥ 120mmHg.

PASC ≥ 120mmHg	n	%
1 droga	7	38,88
2 drogas	11	61,11
3 drogas	0	0
> 3 drogas	0	0
Total	18	100

Fonte: Tabela desenvolvida para esta pesquisa.

**Tabela 8.** Valores da quantidade de medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes com VOP ≥ 10m/s na pesquisa.

VOP ≥ 10m/s	n	%
1 droga	4	26,66
2 drogas	10	66,67
3 drogas	1	6,67
> 3 drogas	0	0
Total	15	100

Fonte: Tabela desenvolvida para esta pesquisa.

## CONCLUSÃO

A avaliação da Dinâmica Funcional Vascular (ADFCV) tem se mostrado de grande importância no acompanhamento dos pacientes hipertensos por melhorar a estratificação de risco. Mais de um quarto da população acompanhada em nosso ambulatório apresenta documentação de elevação da PASC e da VOP, sinalizando para índices hemodinâmicos centrais e parâmetros de rigidez arterial alterados, mesmo estando em tratamento anti-hipertensivo. Cerca de 30% dos participantes que apresentavam VOP ≥ 10m/s estavam em sua maioria (74,34%) usando dois ou mais fármacos anti-hipertensivos em combinação livre. A ausência de redução da VOP com o tratamento anti-hipertensivo, é um preditor de morbidade e mortalidade, e, portanto, estas informações implicam na necessidade de reavaliação da estratégia terapêutica objetivando não apenas o alcance das metas de PA, mas a efetiva proteção CV.

2017;108(2):100-108. doi: 10.5935/abc.20170011. Epub 2017 Feb 13.







- Sun Y, Liu F, Zhang Y, Lu Y, Su Z, Ji H, et al. The relationship of endothelial function and arterial stiffness with subclinical target organ damage in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(4):418-29. doi: 10.1111/jch.14447. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35238151; PMCID: PMC8989756.
- Gomes MAM, Feitosa AM, Brandão MCB, Chaves H. Augmentation Index - novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):63-4.
- Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertension*. 2004; 22(8):1623-30.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
- Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou AD, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Argyris AA, et al. A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3943 hypertensive patients. *J Hypertens*. 2019;37(2):339-46.
- Posicionamento sobre Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 h (MAPA) e Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(4Supl.1):1-29.

13. Paiva AMG, Brandão AA, Feitosa ADM, Novais GCA, Cantarelli EM, Gomes MICM, et al. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(2):335-337.
14. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A New oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):498-504. jhh.2010.27.
15. Del Castillo JM, Albuquerque ES, Silveira CAM. Rotação, twisting e torção miocárdicas avaliados pela ecocardiografia bidimensional (Specklet tracking). *Ver Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;25(3):206-13.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14
17. Gusmão JL, Pierin AMG. Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida para Hipertensos de Bulpitt e Fletcher. *Rev Esc Enferm USP*. 2009; 43(Esp):1034-43.
18. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central hemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; 31(15):1865-71.
19. Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC. Parâmetros centrais e sua implicação na estratégia de tratamento da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2015; 22(4):112-8.
20. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014; 35(44):3122-33.
21. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46(1):200-4.
22. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009; 54(2): 388-92.
23. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8.
24. Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, et al. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens*. 2015;33(2):323-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000000391. PMID: 25380155.
25. Sharma RK, Verma M, Tiwari RM, Joshi A, Trivedi CA, Chodankar DR. Prevalence and real-world assessment of central aortic blood pressure in adult patients with essential hypertension uncontrolled on single anti-hypertensive agents. *Indian Heart J*. 2018; 70 Suppl 3(Suppl 3): S213-S220
26. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of Eva and Adam in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3-10.
27. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
28. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, 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. *Hypertension*. 2018 ;71(6):1269-1324.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
30. Burnier M. Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(7):51.
31. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, Stowasser M. Value of Central Blood Pressure for Guiding Management of Hypertension Study Investigators. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension*. 2013; 62(6):1138-45.
32. Mitchell GF. Central pressure should not be used in clinical practice. *Artery Res*. 2015;9:8e13.
33. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001; 103(7):987-92.
34. Díaz A, Galli C, Tringler M, Ramírez A, Cabrera Fischer EI. Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural argentinean population. *Int J Hypertens*. 2014; 2014:653239. doi: 10.1155/2014/653239. Epub 2014 Aug 24. Erratum in: *Int J Hypertens*. 2015; 2015:983928.
35. Santiago LM, Simões AR, Miranda PR, Matias C, Rosendo I, Constantino L, et al. Pressão arterial periférica por Dinamap e pressão arterial central por tonometria de aplanção em clínica geral. *Rev Port Cardiol [Internet]*. 2013; 32(6):497-503 [cited 2020 Sep 8]; DOI 10.1016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23731733/>.



# ESTUDO DA ADESÃO AO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM FUNCIONÁRIOS DE UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DE SAÚDE E EDUCAÇÃO

## STUDY OF ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN EMPLOYEES OF A PUBLIC HEALTH AND EDUCATION INSTITUTION

Bruna Cristina Vicente de Arruda<sup>1</sup> , Eloísa Ianes Frota<sup>1</sup> , Yasmin Kaminskaz Azar<sup>1</sup> , Tábata Marina Nóbrega de Freitas<sup>1</sup> , Ieda Francischetti<sup>1</sup> , José Bitu Moreno<sup>1</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** A hipertensão arterial está relacionada a altos custos para as áreas da saúde e previdência, devido às complicações decorrentes de sua evolução crônica. Faz-se, portanto, necessário o seu controle, por meio da adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico. **Objetivo:** Analisar a adesão de funcionários da saúde, de serviço público hospitalar ao tratamento anti-hipertensivo medicamentoso e suas possíveis relações. **Método:** Pesquisa observacional, transversal e descritiva de abordagem quantitativa composta por 57 trabalhadores que se auto-referiram hipertensos. Foram avaliadas características do perfil socioeconômico e laboral dos profissionais e sua adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Os resultados foram analisados por meio de estudo de frequência absoluta e relativa e a associação entre as variáveis por meio do teste do Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher. **Resultados:** identificaram-se características do perfil dos participantes que contribuíram para a adesão ao tratamento anti-hipertensivo e outros aspectos que limitavam a adesão terapêutica e demandavam intervenções, como: ampliação das ações de educação em saúde para todos os funcionários, possibilidades de seguimento daqueles já diagnosticados e rastreamento dos demais, com fortalecimento do vínculo e da comunicação entre o profissional de saúde e o funcionário, assim como ações voltadas a atividades físicas e qualidade de vida. No cuidado individual salientou-se o uso de pílula única e medidas para evitar o esquecimento das tomadas da medicação. **Conclusões:** O estudo foi capaz de caracterizar os funcionários e sua adesão ao tratamento anti-hipertensivo, fatores facilitadores e dificultadores, e de sinalizar estratégias institucionais de intervenção para melhoria da adesão e qualidade de vida.

**Descritores:** Hipertensão; Adesão à Medicação; Saúde do Trabalhador; Pressão Sanguínea; Tratamento Farmacológico.

### ABSTRACT

**Introduction:** The arterial hypertension is related to high costs to the health and social security systems, due to complications of its chronic evolution. Therefore, its control is necessary through pharmacological and non-pharmacological treatment adherence. **Objective:** To analyze the health worker's adherence to anti hypertensive treatment in a public hospital and its possible relations. **Method:** observational, cross-sectional, descriptive with quantitative approach research, consisting of 57 workers who self-report as hypertensive. Characteristics of the socioeconomic and work profile of professionals and their adherence to anti hypertensive treatment were evaluated. The results were analyzed by the study of absolute and relative frequency and the association between the variables using the Chi-square test and Fisher's exact test. **Results:** characteristics of the participants' profile that contributed to adherence to anti-hypertensive treatment and other aspects that limited therapeutic adherence and demanded interventions were identified, such as: expansion of health education actions for all employees, possibilities of following up those already diagnosed and tracking others, strengthening the bond and communication between the health professional and the employee, as well as actions aimed at physical activities and quality of life. In individual care, the use of a single pill and measures to avoid forgetting of medication taken were highlighted. **Conclusion:** the study was able to characterize the employees and their adherence to anti-hypertensive treatment, facilitating and hindering factors, and to point out institutional intervention strategies to improve adherence and quality of life.

**Keywords:** Hypertension; Medication Adherence; Occupational Health; Blood Pressure; Drug Therapy.

1. Faculdade de Medicina de Marília. Marília, SP, Brasil.

Correspondência: Tábata Marina Nóbrega de Freitas, Rua Campos Novos Paulista, nº 171, ap 603. Bairro Fragata. Marília, SP, Brasil. CEP 17.519-060. tabatanobrega25@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/202300245-52>

## INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA), segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, é uma condição clínica, multifatorial, caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos iguais ou superiores a 140 mmHg para a sistólica e 90 mmHg para a diastólica.<sup>1</sup> Trata-se de uma doença e, ao mesmo tempo, de um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares, a principal causa de morte no mundo.<sup>2</sup> No Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV).<sup>1</sup>

Por ser um dos principais fatores de risco modificáveis, o controle dos níveis pressóricos demanda grande empenho dos profissionais da saúde pública, para que se evite o aumento no número de internações, incapacitações por invalidez, aposentadoria precoce, e seus altos custos para as áreas da saúde e previdência.<sup>3</sup>

Sua evolução crônica cursa com as seguintes complicações: acidente vascular encefálico, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, insuficiência vascular periférica e retinopatia hipertensiva.<sup>4,5</sup>

Visando reduzir o número de hospitalizações e oferecer o acompanhamento e tratamento adequados na atenção básica, o Ministério da Saúde implementou o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus (DM). Esse plano utiliza estratégias como reuniões mensais com ações educativas, estímulo à realização de atividades físicas, consultas médicas agendadas e fornecimento gratuito de medicamentos.<sup>6</sup> Assim, desde 2002, a partir do implemento desse plano, o cadastro e monitoramento dos usuários portadores de HA e ou DM passaram a ser realizados, por meio do Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA), o qual gera informações para os profissionais e gestores das Secretarias Municipais, Estaduais e Ministério da Saúde.<sup>7</sup>

No entanto, o controle da HA depende em boa parte da adesão ao tratamento que é caracterizada pelo seguimento do paciente à uma conduta prescrita, que inclui: dieta adequada, mudanças no estilo de vida, consultas médicas de rotina e adesão ao tratamento farmacológico.<sup>8</sup>

Assim, como na maioria das doenças crônicas, o tratamento da HA é caracterizado por intervenções farmacológicas de longo prazo, o que se mostrou eficaz em uma série de testes clínicos. No entanto, essas só são efetivas quando os pacientes seguem o regime medicamentoso prescrito.<sup>8</sup> Uma meta-análise mostrou que a adesão ao tratamento está associada a uma significativa diminuição da mortalidade se comparada à baixa e média adesão.<sup>9</sup> Verificou-se, ainda, que a adesão ao tratamento medicamentoso nas doenças crônicas, como HA, diabetes, hiperlipidemia e esquizofrenia reduziam o uso de ferramentas de atenção à saúde pelos pacientes e os custos despendidos, no tratamento dessas doenças.<sup>9</sup>

Os autores Rudnick et al.<sup>10</sup>, Sackett et al.<sup>11</sup> e Leite et al.<sup>12</sup>, consideram o paciente como aderente ao tratamento quando utiliza os medicamentos ou outros procedimentos prescritos em pelo menos 80% de seu total, levando em consideração horários, doses e tempo de tratamento. A não-adesão é um fenômeno complexo e multideterminado, sendo, portanto, um desafio.

O fato da HA ser uma doença com poucos sintomas aparentes colabora para o diagnóstico tardio e baixa adesão ao tratamento.<sup>13</sup> Contudo, supõe-se que funcionários inseridos em locais de assistência à saúde, reconheçam a importância da adesão ao tratamento anti-hipertensivo como determinante na prevenção de agravos.

Mion Jr. et al.<sup>14</sup> em estudo realizado em hospital-escola público, com os funcionários da saúde, encontraram que a prevalência de hipertensão entre todos os funcionários do hospital foi de 26%, enquanto entre os enfermeiros foi de 23%, e entre os médicos foi de 17%. No entanto, também observaram entre aqueles participantes sabidamente hipertensos, níveis pressóricos elevados em 51% dos casos.

Embora Feriato et al.,<sup>15</sup> ponderassem que funcionários hipertensos de instituições hospitalares fossem mais esclarecidos quanto às causas e consequências relacionadas à doença hipertensiva, bem como às formas de prevenção e tratamento e, por essa razão, apresentassem melhor nível de adesão ao tratamento, encontraram uma taxa 79,6% de não adesão ao tratamento, em funcionários com HA, de um hospital público brasileiro.

Louzada et al.,<sup>16</sup> ao examinarem 349 funcionários da saúde de dois municípios do interior do estado de São Paulo, encontraram entre eles 36,16% de prevalência de hipertensão, sendo que dos 293 pacientes auto-referidos como normotensos, 70 apresentavam-se hipertensos; já entre os 56 reconhecidos como hipertensos, 31 deles, 55,35%, encontravam-se com pressão arterial elevada, apesar da maioria deste grupo, 91%, referirem o uso da terapêutica anti-hipertensiva. Esses dados mostraram o baixo diagnóstico de HA e sugeriram uso inadequado de medicação na vigência de adesão auto-referida.

As variações nas taxas de hipertensão e a análise da adesão ao tratamento medicamentoso entre funcionários da saúde remetem, entre outros, aos diferentes processos de trabalho em saúde,<sup>17</sup> à natureza multicausal da doença, à abordagem terapêutica escolhida e demandam, desta sorte, a realização de estudos locais para se firmar diagnósticos mais precisos.

Diante desse contexto, este estudo busca responder ao seguinte questionamento: como é o comportamento de funcionários de um complexo hospitalar público, do tipo hospital-escola, na adesão ao tratamento anti-hipertensivo? Os resultados desta pesquisa visam contribuir para o maior entendimento sobre a adesão dos colaboradores da instituição ao tratamento da HA, como também para a construção de uma rede educativa por meio da adoção de políticas internas de promoção e educação em saúde.

## OBJETIVO

O objetivo geral deste estudo foi analisar a adesão de funcionários de uma instituição hospitalar pública ao tratamento anti-hipertensivo e seus objetivos específicos foram caracterizar o perfil dos participantes e discutir possíveis relações entre o perfil e a adesão ao tratamento anti-hipertensivo no cenário em questão.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Aspectos éticos

O projeto recebeu o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 15368719.7.0000.5413

do Conselho de Ética em Pesquisa e foi aprovado segundo parecer consubstanciado de número 3.415.770 de 26 de junho de 2019. Os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE conforme orientação da Resolução do Conselho Nacional de Saúde número 466/2012.

### Delineamento, locais e período do estudo

Tratou-se de uma pesquisa transversal, observacional, descritiva, de abordagem quantitativa. Realizou-se a coleta de dados em três hospitais públicos, do tipo hospital-escola, de um complexo assistencial, localizado em município de porte médio e referência regional em assistência à saúde. Os funcionários dos hospitais totalizaram 1.686 trabalhadores, distribuídos em todos os setores do hospital. O estudo transcorreu entre os meses de maio de 2019 e 2020 e contou com 5 fases: delineamento do estudo, coleta de dados, análise de resultados, redação e apresentação dos resultados à instituição.

### População de estudo

O estudo foi realizado com 57 funcionários do referido complexo hospitalar, portadores de diagnóstico auto referido de HA, que aceitaram participar do estudo e assinaram o TCLE. O tamanho da amostra foi calculado no *software G\*Power, version 3.1.9.2* (Franz Faul, Universität Kiel, Germany) para analisar a proporção de adesão ao tratamento de HA pelo teste do Qui-quadrado. O *n* de 57 participantes considerou uma margem de erro do tipo I ( $\alpha$ ) de 1%, um poder de estudo de 90% e um tamanho do efeito grande (0,25). A amostra foi escolhida aleatoriamente, de forma estratificada entre aqueles funcionários auto-referidos hipertensos, ou seja, aqueles que responderam “sim” à pergunta “Você tem pressão alta?”.

O participante que no momento do exame apresentou níveis pressóricos elevados, pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg e/ou diastólica acima de 110mmHg, ou níveis pressóricos baixos, pressão arterial sistólica abaixo de 100mmHg e/ou diastólica abaixo de 60mmHg, e/ou estava sintomático foi encaminhado ao Serviço de Atenção à Saúde do Colaborador (SASC) da instituição.

### Coleta de dados

#### Verificação da pressão arterial (PA)

Após a apresentação do estudo, convite e assinatura do TCLE, foram afastados fatores de interferência na PA e quando necessário foi agendado momento oportuno. Na ausência de restrição técnica a pessoa foi acomodada em local adequado para a realização da verificação da pressão. A aferição da PA ocorreu por meio do método palpatório e auscultatório, duas vezes consecutivas, com intervalo em torno de um minuto. As medições seguiram os passos preconizados pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.<sup>1</sup> Utilizaram-se esfigmomanômetros manuais validados e calibrados, de acordo com as orientações do INMETRO. O manguito foi posicionado no braço e foi adequado à sua circunferência.

### Questionários

Para a coleta de dados, foram utilizados dois formatos autoaplicáveis que o participante do estudo respondeu após

as orientações do pesquisador; o Questionário do Perfil do Participante (Apêndice A), sobre as variáveis-sócio econômicas, e a Escala de Adesão Terapêutica de Morisky (Anexo A).<sup>18</sup> O Questionário do Perfil do Participante constou de 11 questões de múltipla escolha e foi desenvolvido para possibilitar a apreensão do perfil socioeconômico e laboral do(a) entrevistado(a).

A adesão terapêutica foi determinada por meio da Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de oito itens, versão em português da *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8),<sup>18</sup> traduzida e validada por Oliveira-Filho et al.<sup>19</sup>

A MMAS-8 consiste na atualização de maior sensibilidade da escala de quatro itens, publicada em 1986, sendo considerado atualmente o método de auto relato mais utilizado para determinação da adesão terapêutica. Seus oito itens mensuram comportamentos de adesão específicos; sete perguntas de respostas fechadas do tipo sim/não, das quais seis devem ser respondidas negativamente e uma de maneira positiva. A oitava e última pergunta deve ser respondida segundo uma escala de cinco opções (nunca, quase nunca, às vezes, frequentemente, sempre), cuja resposta adequada é “nunca”. A cada resposta correta é atribuído um ponto; pacientes que somam sete ou mais pontos, são considerados como tendo adesão.

### Estudo piloto do questionário do perfil do participante e da verificação da HAS sistêmica (PAS)

Foi realizado estudo piloto com cinco participantes, após assinarem o TCLE, para verificar a clareza do questionário e realizar adequações necessárias, assim como para padronização da verificação dos níveis pressóricos. Estes participantes não foram incluídos no estudo principal.

### Análise dos resultados e estatística

As variáveis quantitativas foram descritas pela distribuição de frequência relativa (%) e absoluta (N). As diferenças na distribuição de frequência das variáveis foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado para proporção. A associação entre as variáveis foi analisada pelo teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e os dados foram analisados no *software SPSS* (Versão 19.0).

## RESULTADOS

Na Tabela 1 foram representados os dados relativos ao perfil dos 57 participantes, (funcionários do complexo hospitalar que se auto-declararam portadores de HA e em uso de tratamento medicamentoso).

A maioria era do sexo feminino 43 (75,4%), sendo que 50 dos 57 participantes, (87,7%), tinham idade superior a 40 anos e 56,1% tinham um(a) companheiro(a). Em relação à área de atuação, 52,6% não se identificaram como profissionais da área da saúde, porém atuavam no hospital, mas nas equipes da portaria/segurança, cozinha, limpeza, lavanderia, manutenção, técnico-administrativa, transporte entre outros. Mesmo assim, a equipe de técnicos de enfermagem foi a categoria profissional mais prevalente na amostra, com 27 funcionários (47,4%). No geral, entre todos os funcionários, 71,9% trabalhavam até 40 horas semanais e 59,6% também trabalhavam

**Tabela 1.** Perfil sociodemográfico dos participantes.

Variável	Distribuição	Nível de significância
Sexo	homem (n: 14) – 25% mulher (n: 43) – 75%	p = 0,31466
Idade	menos de 40 anos (n: 7) – 12% mais de 40 anos (n: 50) – 88%	p = 0,06125
Condição civil	sem companheiro (n: 25) – 44% com companheiro (n: 32) – 56%	p = 0,32447
Autodefine-se como profissional da saúde?	sim (n: 27) – 47% não (n: 30) – 53%	p = 0,99376
Cuidado direto ao paciente?	sim (n: 28) – 49% não (n: 29) – 51%	p = 0,88894
Horas trabalhadas por semana	até 40 horas (n: 41) – 72% mais de 40 horas (n: 16) – 28%	p = 0,73251
Trabalha aos finais de semana?	sim (n: 34) – 60% não (n: 23) – 40%	p = 0,02643
Satisfação com a vida profissional	satisfeito (n: 46) – 81% insatisfeito (n: 11) – 19%	p = 0,00465
Comorbidades e fatores associados	diabetes (n: 12) – 21% hipercolesterolemia (n: 9) – 16% tabagismo (n: 7) – 12% reposição hormonal (n: 4) – 7% etilismo (n: 2) – 4% outros (n: 12) – 21%	
Realiza exercício físico?	sim (n: 24) – 42% não (n: 33) – 58%	p = 0,38069
Número de medicamentos anti-hipertensivos?	apenas 1 (n: 30) – 53% mais de 1 tipo (n: 27) – 47%	p = 0,24023
Toma outros medicamentos?	sim (n: 25) – 44% não (n: 32) – 56%	p = 0,24866
Valor da HAS verificada	abaixo de 140 X 90 mmHg (n: 36) – 63% acima de 140 X 90 mmHg (n: 21) – 37%	p = 0,26886
Aderência segundo a Escala de Adesão Terapêutica de Morisky	adesão (n: 27) – 47% não adesão (n: 30) – 53%	

Fonte: Os autores.

aos finais de semana. Dos entrevistados, 46 (80,7%) se sentia satisfeito com a vida profissional.

Sobre a coexistência de comorbidades, apenas 22 (38,5%) dos participantes não apresentavam nenhum outro diagnóstico. Entre os 35 (61,5%) restantes: 12 (21%) apresentavam DM, 9 (15,8%) dislipidemia, 7 (12,3%) eram tabagistas, 4 (7%) faziam uso de reposição hormonal, 2 (3,5%) eram etilistas e 1 (1,75%) tinha outra condição associada.

Dentre os entrevistados, 33 (57,8%) não realizava atividade física. E em relação à terapia farmacológica anti-hipertensiva, 30 (52,6%) utilizava apenas um medicamento, enquanto 25 (43,8%) dos entrevistados também faziam uso de fármacos para outras comorbidades.

No momento da entrevista foi realizada aferição da PA, sendo que 21(36,8%) dos entrevistados estavam com a PA acima de 140x90mmHg.

A Tabela 2 corresponde aos resultados do questionário Escala de Adesão Terapêutica de Morisky. Ele demonstrou que 30 (52,6%) dos participantes não referiram adesão ao tratamento farmacológico.

Do total de participantes, 23 (40,3%) às vezes esqueciam de tomar seus medicamentos; 16 (28%) esqueceram de tomar seus remédios nas duas últimas semanas e 9 (15,7%) esqueciam de levar os remédios quando viajavam ou saiam

de casa. No entanto, apenas 7 (12,2%) dos participantes não havia tomado os remédios no dia anterior.

Dos entrevistados 15 (26,3%) do total já pararam de tomar seus remédios ou diminuíram a dose por conta própria; 11 (19,2%) do total às vezes pararam de tomar os medicamentos quando sentiam que a pressão está controlada e 9 (15,7%) já se sentiam incomodados por seguir corretamente o tratamento.

Em relação à dificuldade para se lembrar de tomar todos os remédios para pressão, apenas 25 (43,9%) dos funcionários nunca esqueceu.

A Tabela 3 corresponde aos resultados do perfil dos participantes com adesão ao tratamento anti-hipertensivo medicamentoso. Percebeu-se neste grupo, o predomínio do sexo feminino, pessoas com idade superior a 40 anos e funcionários(as) com companheiro(a).

Outros aspectos observados entre os aderentes foi a satisfação com a vida profissional, carga horária semanal de até 40 horas e não trabalharem nos finais de semana. A maioria não se definiu como trabalhador da área da saúde e embora estivesse com valores pressóricos normais, referiu comorbidades (74,07%) e a não realização de exercícios físicos (51,88%). O uso de terapia monomedicamentosa foi identificado em 40,74% dos participantes deste grupo.

**Tabela 2.** Resultado do Questionário Escala de Adesão Terapêutica de Morisky.

Variáveis	Categoria	Participantes	Frequência
Adesão segundo o questionário Morisky	adesão	27	47,4%
	não adesão	30	52,6%
Às vezes esquece de tomar seus medicamentos?	sim	23	40,3%
	não	34	59,7%
Esqueceu de tomar os remédios nas duas últimas semanas?	sim	16	28%
	não	41	72%
Esquece de levar os remédios quando viaja ou sai de casa?	sim	15	26,3%
	não	42	73,7%
Tomou os remédios no dia anterior?	sim	48	84,3%
	não	9	15,7%
Já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose por conta própria?	sim	7	12,2%
	não	50	87,8%
Às vezes para de tomar os medicamentos quando sente que a pressão está controlada?	sim	11	19,3%
	não	46	80,7%
Já se sentiu incomodado por seguir corretamente o tratamento?	sim	9	15,7%
	não	48	84,3%
Tem dificuldade para se lembrar de tomar todos os remédios para pressão?	resposta sem pontuação	25	43,8%
	resposta com pontuação	32	56,1%

Fonte: Os autores.

**Tabela 3.** Perfil dos participantes com adesão ao tratamento anti-hipertensivo medicamentoso.

Variável	Frequência relativa
Sexo	feminino (81,48%)
Idade	mais de 40 anos (96,29%)
Condição civil	com companheiro (62,9%)
Autodefine-se como profissional da saúde?	não (51,86%)
Horas trabalhadas por semana	no máximo 40 horas (74,08%)
Trabalha aos finais de semana?	não (55,55%)
Satisfação com a vida profissional	sim (96,29%)
Realiza exercício físico?	não (51,88%)
Terapia monomedicamentosa	40,74%
PA <140x90 no momento	74,07%
Comorbidades	74,07%
Esquecimento	0

Fonte: Os autores.

## DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a adesão à terapia de longo prazo é definida como: “a medida em que o comportamento de uma pessoa, tomar medicamentos, seguir uma dieta e/ou executar mudanças no estilo de vida - corresponde às recomendações acordadas por um especialista em saúde”.<sup>20</sup> Al Ruthia et al.<sup>21</sup> concluíram que embora a maioria dos medicamentos prescritos seja eficaz no tratamento de condições de saúde como HAS e DM, quase 50% dos pacientes não tomam seus medicamentos conforme prescrito. As consequências da não adesão à medicação incluem piora da doença, aumento de comorbidades, aumento dos custos de saúde e morte. Logo, é fundamental conhecer os fatores que interferem na adesão ao tratamento.

A hipótese inicial deste estudo era a de que funcionários inseridos em locais de assistência à saúde seriam mais esclarecidos a respeito das consequências da doença hipertensiva

e de seu tratamento e apresentariam altos índices de adesão ao tratamento quando comparados com a população geral.

No entanto, entre os funcionários entrevistados neste estudo, todos autodenominados hipertensos, 52,6% foram identificados como sem adesão ao tratamento anti-hipertensivo, não os diferenciando da população geral.

Contudo, quando perguntados sobre sua identidade profissional, apenas 27 participantes se reconheceram como sendo da área da saúde. Entre estes, apenas 12 tiveram adesão ao tratamento, o que representa uma taxa de não adesão de 55,55%. Feriato et al.<sup>15</sup> também investigaram esse cenário por meio de pesquisa em hospital público brasileiro, com funcionários hipertensos e sob tratamento e constataram taxa de não adesão à terapia medicamentosa de 79,6%.

Ambos os resultados refutam a ideia de que funcionários inseridos na área da saúde têm mais conhecimento sobre a HAS e que por isso aderem mais ao tratamento medicamentoso. A partir disso, pode-se inferir que o fato de estarem no meio hospitalar, não confere esclarecimento ou mobilização, que resulte em maior adesão à terapia anti-hipertensiva e reduza as complicações da doença hipertensiva de forma significativa, e, inclusive, não cria identidade profissional de atuante na área da saúde. Diante disso, torna-se imperativa a iniciativa de educação em saúde inclusiva para todas as categorias profissionais do complexo hospitalar.

Neste estudo, foi constatado que a maioria daqueles com adesão ao tratamento trabalhavam até no máximo 40 horas semanais (74,08%), não trabalhavam aos finais de semana (55,55%) e se sentiam felizes com a vida profissional (96,29%). Houve também significância estatística nos aspectos de satisfação com a vida profissional e quantidade de horas trabalhadas, corroborando para a hipótese de que a qualidade de vida influencia na adesão ao tratamento medicamentoso anti-hipertensivo. Esse perfil de paciente com adesão ao tratamento também foi encontrado em estudo de 2016, em que foram aplicados questionários para classificar a qualidade de vida

(SF-12v2 Physical Component Summary (PCS-12) e Mental Component Summary (MCS-12)) e a adesão ao tratamento (Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)) de idosos. Também foi constatado que quanto maior a qualidade de vida dos participantes (maior pontuação no PCS-12 e no MCS-12), maior a probabilidade de aderirem aos seus medicamentos anti-hipertensivos (maior pontuação no MMAS-8).<sup>21</sup>

Considerando que a menor carga horária de trabalho e os finais de semanas livres podem contribuir para uma melhor qualidade de vida, uma vez que possibilitam atividades de lazer, bem como realização de atividades físicas, que são parte do tratamento não medicamentoso da doença hipertensiva, encontramos no presente trabalho que grande parte daqueles com adesão ao tratamento (48,14%), praticavam exercícios físicos.

De forma inversa, estudo realizado na Itália demonstrou que a adesão ao tratamento farmacológico e não-farmacológico, permitindo o controle e a prevenção de complicações da HAS, influenciaram positivamente na qualidade de vida, relacionada à saúde (QVRS), quando demonstrou melhoria estatisticamente significativa em sete de oito parâmetros de QVRS avaliados (insônia, cefaleia, sonolência, bem-estar, atividade física normal, ansiedade e humor). Apenas a libido não foi alterada.<sup>22</sup>

Entre outros diversos fatores que podem influenciar na adesão ao tratamento da HAS, atuando como fatores facilitadores ou dificultadores, a literatura relaciona os seguintes: compreensão da doença e seu tratamento, proximidade com equipes de saúde multiprofissionais, comunicação médico-paciente, hábito de carregar as medicações consigo e associação das medicações às atividades do dia a dia.

Portanto, além da própria ação educativa do funcionário sobre a HAS no âmbito laboral, é muito importante associar ao cuidado, informações relativas ao seu acesso e às demais medidas de controle, além de uma adequada comunicação médico-paciente. Em estudo com idosos onde se avaliou a relação entre a satisfação com o tratamento e a adesão ao tratamento, foi encontrado que aqueles satisfeitos com a comunicação dos profissionais de saúde, estavam mais satisfeitos com a terapia anti-hipertensiva e que quanto maior a satisfação, maior foi a adesão terapêutica (maior pontuação MMAS-8).<sup>23</sup> Ou seja, a comunicação de qualidade com os funcionários também é importante para aumentar sua adesão ao tratamento.

Outros fatores também podem ter influência na adesão à terapêutica anti hipertensiva, farmacológica e não farmacológica, como ter ensino superior, ou ser idoso, ou ser mulher.<sup>24-26</sup> Encontrou-se que o aumento de 10 anos na idade cronológica, aumentou em 1% a adesão terapêutica.<sup>27</sup> Ademais, os estudos são divergentes quanto ao tempo de tratamento e sua influência na adesão; alguns mostram que o paciente tem mais adesão quanto maior o tempo de diagnóstico, enquanto outros não encontram a mesma relação.<sup>28,29</sup> Em nossa pesquisa, encontramos uma maior adesão em trabalhadores acima de 40 anos.

No presente estudo verificou-se que a prevalência de adesão de funcionários hipertensos ao tratamento anti-hipertensivo, segundo a Escala de Adesão Terapêutica de Morisky foi de 47,4%, enquanto a adesão encontrada entre hipertensos, na população geral, utilizando-se o mesmo questionário em cidades do interior do mesmo estado foi de 28%.<sup>30,31</sup> Nossos resultados também demonstraram que 40,3% dos

entrevistados esqueciam alguma tomada da medicação e ainda que 45,5% dos participantes alteraram o tratamento prescrito à revelia. Elementos que podem ser trabalhados pelo empregador.

Assim entre os fatores dificultadores, em consonância com a literatura, apareceram o esquecimento da tomada do medicamento e a alteração da prescrição por decisão própria, justificada por prováveis efeitos colaterais das medicações, falsa percepção de controle da PA, ausência de sintomas da HAS.<sup>28,32</sup>

Estratégias para superar o esquecimento foram analisadas por Werlang et al.<sup>33</sup> quando foram demonstradas estratégias internas retrospectivas e prospectivas. As retrospectivas são baseadas na atenção e concentração durante a leitura ou escuta das instruções de uso dos medicamentos; enquanto as prospectivas, dizem respeito a inclusões das medicações no planejamento diário e à associação do horário das tomadas a uma referência da rotina. Entre as estratégias externas, prospectivas, a mais utilizada foi deixar as embalagens em locais visíveis, outras formas como o uso de caixa porta-comprimidos, anotações, calendários, também foram aventadas.<sup>33</sup>

A complexidade do regime terapêutico e a necessidade de modificação nos hábitos de vida também levam a menor adesão ao tratamento.<sup>28,32</sup> No presente estudo, encontramos apenas 40,7% daqueles com adesão terapêutica usando apenas uma medicação.

Uma revisão sistemática de 2021, em adultos, mostrou que a utilização de combinação de pílula única levou à melhoria significativa da adesão ao tratamento anti-hipertensivo quando comparada ao uso de vários comprimidos. A monoterapia oferece outras vantagens em relação à terapia com múltiplos anti-hipertensivos, além da adesão do paciente à medicação, como melhorar a tolerabilidade, reduzir a quantidade de pílulas e diminuir os custos médicos.<sup>34</sup> Tal estudo corrobora com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)/ Sociedade Europeia de HAS (ESH)<sup>35</sup> de 2018, que recomendou o uso de terapia de combinação em pílula única como estratégia para melhor adesão.

Este estudo possui caráter epidemiológico descritivo e, portanto, teve entre as limitações a impossibilidade de se aprofundar nos aspectos específicos das diferentes categorias profissionais dos participantes, o que inviabilizou interpretações pormenorizadas relativas aos subgrupos que atuavam diretamente com pacientes ou em atividades outras.

Os resultados encontrados contribuem para que o serviço de saúde fomente discussões e ações que fortaleçam a adesão de seus trabalhadores ao tratamento anti-hipertensivo e apontam a necessidade de acompanhamento contínuo da saúde dos funcionários, contornando as limitações causadas pelas extensas jornadas de trabalho, que impossibilitam o seguimento destes trabalhadores na Rede de Atenção Básica de Saúde, e, ainda, salientam o papel da relação médico-paciente como um influenciador positivo na adesão ao tratamento.

A não participação direta de muitos entrevistados no cuidado em saúde junto ao paciente, e o fato de não se reconhecerem como da área da saúde, pode ter contribuído para a menor sensibilidade destes para com seu autocuidado, indicando a necessidade da instituição empregadora promover ações de educação em saúde, que incluam todos os seus funcionários, sem exceção.

## CONCLUSÕES


Neste estudo, ao se analisar o perfil e a adesão ao tratamento anti-hipertensivo dos funcionários, foi possível reconhecer características dos participantes que contribuíam para a adesão, assim como fatores que dificultavam a adesão e demandavam intervenções capazes de superar as limitações observadas. Entre estas últimas: ampliação das ações de educação em saúde para os funcionários,

seguimento daqueles já diagnosticados e rastreamento dos demais, fortalecimento do vínculo e da comunicação entre profissional de saúde e funcionário, assim como ações que valorizem atividades físicas e qualidade de vida. No cuidado individual deve-se dar preferência a abordagem terapêutica com dosagem simples (uma dose ao dia) e ao uso de medicações combinadas em pílula única e pactuar medidas para se evitar o esquecimento das tomadas.

## REFERÊNCIAS

- Malachias MV, Póvoa RM, Nogueira AR, Souza D, Costa LS, Magalhães ME, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 3 - Avaliação Clínica e Complementar. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl 3):14-7.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68770-9.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):5-6.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Campos do Jordão (SP): Sociedade Brasileira de Cardiologia; Arq Bras Cardiol. 2007;89(3). 1-56.
- Miranzi SS, Ferreira FS, Iwamoto HH, Pereira GA, Miranzi MA. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):672-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano de reorganização da Atenção à hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011.
- Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med*. 1993;153(16):1863-8.
- Hameed MA, Dasgupta I. Medication adherence and treatment-resistant hypertension: a review. *Drugs Context*. 2019;8:212560. DOI: 10.7573/dic.212560.
- Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S, Holmes C. Hypertension in a family practice. *Can Med Assoc J*. 1977;117(5):492-7.
- Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and noncompliance. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. *Compliance in healthcare*. Baltimore: John Hopkins University Press. 1979;11-22.
- Leite SN, Vasconcellos MP. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc Saúde Colet*. 2003;8(3):775-82. DOI: 10.1590/S1413-81232003000300011.
- World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva: World Health Organization. 2013.
- Mion Jr D, Pierin AM, Bambirra AP, Assunção JH, Monteiro JM, Chinen RY, et al. Hypertension in employees of a University General Hospital. *Rev Hosp Clin*. 2004;59(6):329-36.
- Feriato KT, Gusmão JL, Silva A, Santos CA, Pereira RSF, Amendola F. Antihypertensive treatment adherence in workers of a General Hospital. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(4):1875-82.
- Louzada JCA, Andrade RM, Dionísio EJ, Barel M, Monteiro HL, Amaral SL. Comparação entre hipertensão autopercebida e hipertensão casual e presença de fatores de risco em funcionários da saúde de Bauru e Jaú. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(4):408-18. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v43i4p408-418.
- Oliveira GF, Barbosa GA, Souza LEC, Costa CLP, Araújo RCR, Gouveia VV. Satisfação com a vida entre profissionais da saúde: correlatos demográficos e laborais. *Bioética*. 2009;17(2):319-34.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
- Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJF, Costa FA, Lyra Jr DP. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(3):554-61. DOI: 10.1016/j.sapharm.2013.10.006.
- World Health Organization Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
- Al-Ruthia YS, Hong SH, Graff C, Kocak M, Solomon D, Nolly R. Examining the relationship between antihypertensive medication satisfaction and adherence in older patients. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(3):602-13. DOI: 10.1016/j.sapharm.2016.06.013.
- Souza ACC, Borges JWP, Moreira TMM. Qualidade de vida e adesão ao tratamento em hipertensão: revisão sistemática com metanálise. *Rev Saúde Pública*. 2016;50:71. DOI:10.1590/S1518-8787.2016050006415.
- Tavares DMS, Guimarães MO, Ferreira PC, Dias FA, Martins NPF, Rodrigues LR. Quality of life and accession to the pharmacological treatment among elderly hypertensive. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(1):122-9. DOI: 10.1590/0034-7167.20166901181.
- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641. DOI: 10.1097/MD.0000000000005641.
- Lee GKY, Wang HHX, Liu KQL, Cheung Y, Morisky DE, Wong MCS. Determinants of medication adherence to antihypertensive medications among a Chinese population using Morisky Medication Adherence Scale. *PLoS One*. 2013;8(4):e62775. DOI: 10.1371/journal.pone.0062775.
- Jankowska-Polańska B, Blicharska K, Uchmanowicz I, Morisky DE. The influence of illness acceptance on the adherence to pharmacological and non-pharmacological therapy in patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2016;15(7):559-68. DOI: 10.1177/1474515115626878.
- Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M, Maly J. Healthy adherer effect: the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(2):111-6. DOI: 10.1111/jep.12095.
- Daniel ACQG, Veiga EV. Fatores que interferem na adesão terapêutica medicamentosa em hipertensos. *Einstein*. 2013;11(3):331-7. DOI: 10.1590/S1679-45082013000300012.
- Gavrilova A, Bandere D, Rutkovska I, Smits D, Maurina B, Poplavskaya E, et al. Knowledge about Disease, Medication Therapy, and Related Medication Adherence Levels among Patients with Hypertension. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):715. DOI: 10.3390/medicina55110715.
- Cavalari E, Nogueira MS, Fava SMCL, Cesarino CB, Martin JFV. Adesão ao tratamento: estudo entre portadores de hipertensão arterial em seguimento ambulatorial. *Rev Enferm UERJ*. 2012;20(1):67-72.
- Eid LP, Nogueira MS, Veiga EV, Cesarino EJ, Alves EM. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: análise pelo Teste de Morisky-Green. *Rev Eletr Enf*. 2013;15(2):362-7. DOI: 10.5216/ree.v15i2.15599.
- Giroto E, Andrade SM, Cabrera MA, Matsuo T. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. *Ciênc Saúde Colet*. 2013;18(6):1763-72. DOI: 10.1590/S1413-81232013000600027.
- Werlang MC, Argimon ILL, Stein LM. Estratégias de memória utilizadas por idosos para lembrar o uso dos seus medicamentos. *Estudos Interdiscip Envelhec*. 2008;13(1):95-115. DOI: 10.22456/2316-2171.6950.
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-53. doi: 10.1097/00004872-200306000-00001. Erratum in: *J Hypertens*. 2003;21(11):2203-4. Erratum in: *J Hypertens*. 2004 Feb;22(2):435.

**Anexo A.** Questionário do perfil do participante.

1- Sexo: <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino
2-Idade: <input type="checkbox"/> 20-40 anos <input type="checkbox"/> 40-50 anos <input type="checkbox"/> 50-60 anos <input type="checkbox"/> 60 anos ou mais
3-Estado civil: <input type="checkbox"/> solteiro(a) <input type="checkbox"/> com companheiro(a) <input type="checkbox"/> separado(a)/divorciado(a) <input type="checkbox"/> viúvo(a)
4-Profissional da área da saúde: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Para resposta "sim", qual? <input type="checkbox"/> médico(a) <input type="checkbox"/> enfermeiro(a) <input type="checkbox"/> auxiliar/técnico(a) enfermagem <input type="checkbox"/> outro
5-Local de trabalho: <input type="checkbox"/> HC1 <input type="checkbox"/> HC2 <input type="checkbox"/> HC3 Setor: <input type="checkbox"/> Enfermaria <input type="checkbox"/> PS/UTI <input type="checkbox"/> Centro Cirúrgico <input type="checkbox"/> Cozinha/lavanderia/transporte <input type="checkbox"/> Portaria <input type="checkbox"/> Técnico/diagnóstico <input type="checkbox"/> Técnico/administrativo
6-Horas trabalhadas na semana: <input type="checkbox"/> Até 30 horas/semana <input type="checkbox"/> Até 40 horas/semana <input type="checkbox"/> Mais de 40 horas/semana
7- Trabalha nos finais de semana? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
8- Sentimento em relação a vida profissional:  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9- Possui outra situação associada? <input type="checkbox"/> diabetes <input type="checkbox"/> colesterol alto (dislipidemia) <input type="checkbox"/> tabagismo <input type="checkbox"/> etilismo <input type="checkbox"/> reposição hormonal <input type="checkbox"/> outras (doenças ou quadros que acha importante). O que?.....
10- Realiza exercício físico semanalmente? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quantas vezes por semana? <input type="checkbox"/> Até 2 x semana <input type="checkbox"/> 3 X semana <input type="checkbox"/> mais de 3 X semana
11- Quantos tipos de medicamentos toma por dia para a pressão alta? <input type="checkbox"/> apenas 1, <input type="checkbox"/> 2 tipos, <input type="checkbox"/> 3 ou mais tipos E para outras queixas (por exemplo: diabetes, colesterol alto, nervosismo, depressão, reumatismo, moléstias do coração, alteração de coagulação, dor crônica, outros quadros crônicos): <input type="checkbox"/> apenas 1, <input type="checkbox"/> 2 tipos, <input type="checkbox"/> 3 ou mais tipos

**Anexo B.** Questionário de adesão de Morisky\*.

Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de 8 itens – MMAS-8
1) Você às vezes esquece de tomar os seus remédios para pressão? 2) Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para pressão alta? 3) Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os tomava? 4) Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos? 5) Você tomou seus medicamentos para pressão alta ontem? 6) Quando sente que sua pressão está controlada, você às vezes para de tomar seus medicamentos? 7) Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento para pressão alta? 8) Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios para pressão? <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Quase Nunca <input type="checkbox"/> Às Vezes <input type="checkbox"/> Frequentemente <input type="checkbox"/> Sempre

\* Versão em português da *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) desenvolvida por Donal E. Morisky, traduzida e validada para a língua portuguesa por Alfredo D. de Oliveira Filho e colaboradores em 2014. (<https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2013.10.006>).



# DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E DANO RENAL: PAPEL DA INFLAMAÇÃO E DO ESTRESSE OXIDATIVO

## CARDIOVASCULAR AUTONOMIC DYSFUNCTION E RENAL DAMAGE: ROLE OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS

Tânia Plens Shecaira<sup>1</sup> , Antonio Viana do Nascimento Filho<sup>2</sup> , Pietra Petrica Neves<sup>2</sup> , Victor Hugo Martins de Miranda<sup>1</sup> , Guiomar Nascimento Gomes<sup>1</sup> , Kátia De Angelis<sup>1,2</sup> 

### RESUMO

Evidências demonstram que não só a elevação da pressão arterial, mas também o aumento da variabilidade da pressão arterial (VPA) pode contribuir para a piora no dano renal e redução da sobrevida em portadores de doença renal crônica. Este artigo tem como objetivo revisar o impacto da disfunção autonômica cardiovascular (hiperatividade simpática, prejuízo na sensibilidade dos barorreceptores e/ou aumento da VPA) e sua associação com inflamação e estresse oxidativo no desenvolvimento e progressão do dano renal.

**Descritores:** Rim; Inflamação; Estresse Oxidativo.

### ABSTRACT

*Evidence shows that not only the increase in blood pressure, but also the increase in blood pressure variability (BPV) can contribute to worsening kidney damage and reduced survival in patients with chronic kidney disease. This article aims to review the impact of cardiovascular autonomic dysfunction (sympathetic hyperactivity, impaired baroreflex sensitivity and/or increased BPV) and its association with inflammation and oxidative stress on the development and progression of renal damage.*

**Keywords:** Kidney; Inflammation; Oxidative Stress.

## DANO RENAL ASSOCIADO À HIPERTENSÃO ARTERIAL E À VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde crescente e com alto custo para os sistemas de saúde, constituindo um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas.<sup>1</sup> No Brasil é comum as pessoas buscarem os serviços de saúde somente quando a DRC está em estágio avançado, já que no início essa doença não costuma apresentar sinais ou sintomas. Além disto, vale destacar que existe baixa conscientização da população em relação ao impacto da hipertensão arterial sistêmica (HAS), o que provavelmente está associado a um precário controle dos níveis pressóricos, o qual tem sido diretamente ligado à progressão e a gravidade da doença.<sup>2</sup>

A HAS é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo levando ao desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares e lesões em órgãos-alvo como os rins. A HAS

atualmente afeta de 10 a 20% da população adulta, sendo responsável por 5,8% de óbitos na população mundial.<sup>3</sup> Vale destacar que no Brasil, a HAS é a primeira causa de doença renal crônica (DRC), podendo se associar como causa e consequência ao dano renal, além de promover quadros mais graves da DRC.<sup>4</sup>

Embora seja conhecido que a HAS constitui um fator de risco importante para DRC, os mecanismos causais que explicam as lesões de órgãos-alvo, como os rins, ainda não foram completamente mapeados. Neste sentido, a isquemia glomerular e a esclerose glomerular são fatores que podem explicar o desenvolvimento de DRC em virtude, respectivamente, da progressão do estreitamento vascular e da perda da autorregulação e transmissão dos elevados valores de pressão arterial (PA) para o capilar glomerular.<sup>5</sup> Há ainda diversos fatores fisiopatológicos, como a disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a hiperatividade do sistema nervoso simpático, a inflamação e o estresse oxidativo, que podem levar ao comprometimento, remodelamento e dano

1. Laboratório de Fisiologia do Exercício. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Nove de Julho – Uninove. Laboratório de Fisiologia Translacional. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Kátia De Angelis. Departamento de Fisiologia, 5º andar, Laboratório de Fisiologia do Exercício. Rua Botucatu, nº 862 - Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil. prof.kangelis@yahoo.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300253-8>

tecidual renal, como também à disfunção nos mecanismos envolvidos na homeostase de sódio ( $\text{Na}^+$ ), e consequentemente no controle volêmico.<sup>3,6</sup> (Figura 1)

Estudos experimentais e clínicos vêm sendo desenvolvidos a fim de estabelecer terapias anti-hipertensivas eficazes que apresentem menor risco de desfechos adversos na população hipertensa.<sup>7,8</sup> Neste sentido, é interessante notar que ao longo das últimas décadas, estudos têm demonstrado que além dos valores pressóricos absolutos, o aumento da variabilidade da PA (VPA) também se associa ao desenvolvimento, progressão e gravidade de danos em órgãos-alvo, aumentando o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs).<sup>8,9</sup>

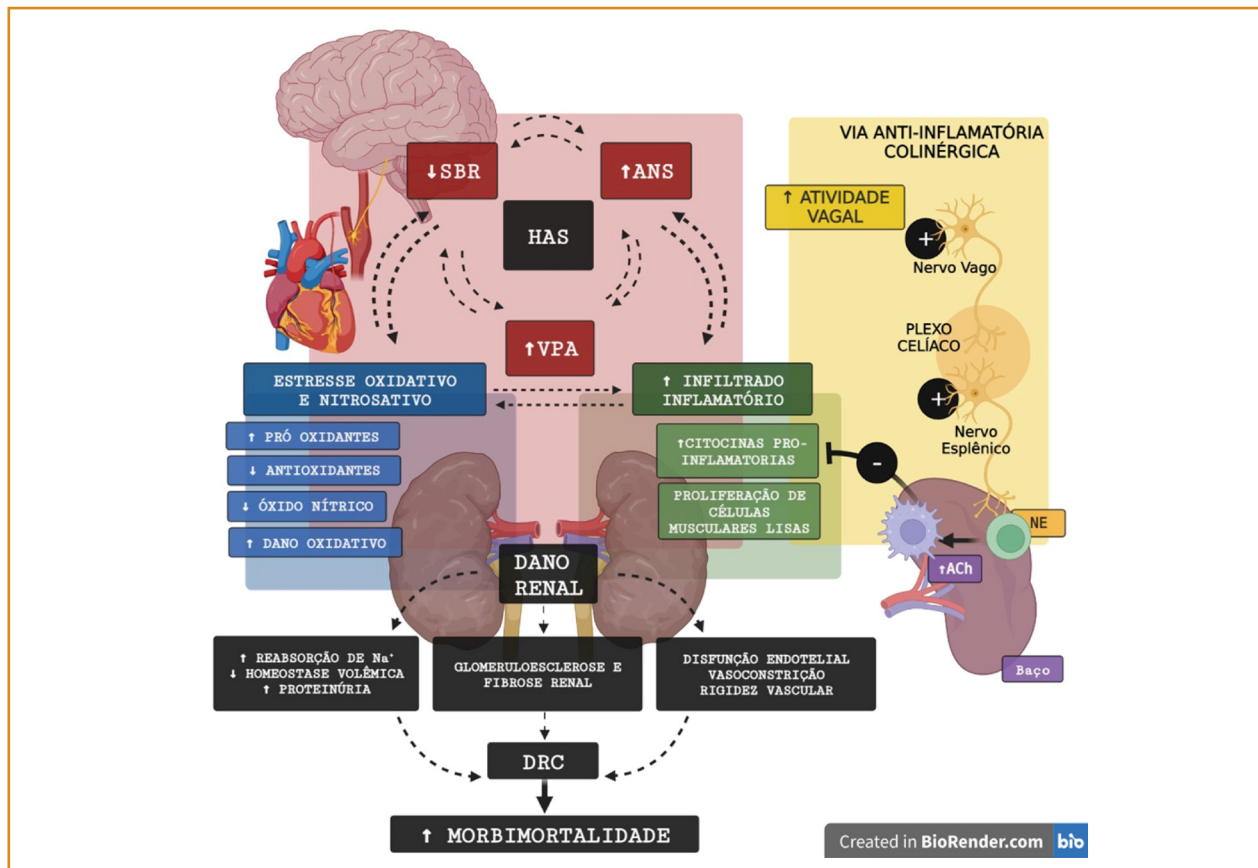
Além disso, é importante destacar que quando indivíduos com alto risco cardiovascular são comparados aos de risco baixo-moderado, os valores aumentados de VPA parecem ter um maior valor prognóstico do que os valores pressóricos isolados.<sup>10</sup> Portanto, compreender a VPA e seu impacto sobre o dano renal, parece eminente no contexto do manejo da DRC.

A VPA caracteriza-se como um fenômeno complexo resultante de interações entre fatores comportamentais, ambientais, humorais e neurais, bem como outros potenciais fatores interferentes da PA. Evidências mostram que flutuações da PA a curto e longo prazo estão relacionadas ao desenvolvimento, progressão e severidade de danos cardíacos,

vasculares e renais.<sup>10</sup> De fato, um estudo em pacientes com DRC (estágios 2 – 5) mostrou que o aumento da VPA (acima do valor médio de 9,7 mmHg) foi associado ao maior risco de morte e eventos cardiovasculares independentemente de outros fatores, como o valor absoluto da PA, a redução da taxa de filtração glomerular estimada, a proteinúria, a anemia e a hipoalbuminemia.<sup>11</sup>

Um dos modelos experimentais mais utilizados para estudar o impacto do aumento da VPA é o da desnervação sinoaórtica (SAD). O modelo de SAD é caracterizado pela interrupção dos aferentes dos barorreceptores carotídeos e aórticos, resultando em disfunção barorreflexa, com aumento marcante da VPA, porém com PA dentro da faixa de normalidade 24 horas após este procedimento.<sup>12,13</sup>

Estudos em animais com SAD sugerem que o aumento do VPA parece estar associado a deficiências funcionais, neuro-humorais, celulares e moleculares nos tecidos vascular, cardíaco e renal, independentemente do aumento sustentado dos níveis de PA ou de outro risco CV associado.<sup>14-19</sup> Mais especificamente em relação às lesões renais, verificou-se que o escore de lesão glomerular estava acentuadamente aumentado (duas vezes), e associado a níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (EROs), em ratos SAD.<sup>18</sup> Também foi demonstrado que a SAD crônica induziu lesões



**Figura 1.** Mecanismos autonômicos (redução da sensibilidade barorreflexa (SBR), aumento da atividade nervosa simpática (ANS) e da variabilidade da pressão arterial (VPA) associados ao aumento de inflamação e de estresse oxidativo que podem levar a alterações morfofuncionais renais e doença renal crônica (DRC). A ativação da via anti-inflamatória colinérgica está associada a aumento da atividade vagal e inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias, podendo atenuar o dano renal.

escleróticas focais acompanhadas de fibrose intersticial e alterações isquêmicas em glomérulos e túbulos corticais. Adicionalmente, as arteríolas pré-glomerulares adjacentes às lesões escleróticas apresentaram alterações arterioscleróticas associadas à proliferação de células do músculo liso vascular e deposição de matriz extracelular, levando a estreitamento e oclusão luminal. Esses achados sugerem que o aumento da VPA agrava a arteriosclerose renal, o que leva a alterações fibróticas isquêmicas na área perfundida.<sup>19</sup>

Na prática clínica, há diferentes métodos e intervalos de tempo para avaliação da VPA, como a monitorização ambulatorial da pressão arterial em 24h (MAPA) (curto prazo), variações entre consultas de medidas convencionais de PA e monitoramento domiciliar da PA (longo prazo).<sup>7,20</sup> É importante ressaltar que o aumento das flutuações da PA pode prever o desenvolvimento e progressão de lesões em órgãos-alvo.<sup>7</sup> De fato, estudos têm demonstrado que o aumento das flutuações da PA de curto e longo prazo estão relacionadas ao desenvolvimento e progressão de disfunções renais.<sup>9,21,22</sup>

Neste sentido, estudos clínicos demonstraram que o aumento da VPA pode estar positivamente correlacionado com a função renal comprometida, avaliada pela microalbuminúria ou por estimativa de taxa de filtração glomerular.<sup>7,23</sup> Além disso, estudos longitudinais demonstraram que o aumento da VPA, avaliada ao longo de 24h pelo MAPA, é preditora de um pior prognóstico renal, avaliado por diferentes marcadores clínicos de função renal, tais como creatinina sérica, excreção urinária de albumina e taxa de filtração glomerular.<sup>24,25</sup> Parati et al. avaliaram a VPA a curto prazo em indivíduos com hipertensão essencial, demonstrando que a maior VPA de 24h, independente dos valores de PA absolutos, foi relacionada com a prevalência e maior gravidade de lesões em órgãos-alvo, inclusive nos rins.<sup>9</sup> Esses achados evidenciaram que a VPA de 24h se correlacionava de forma mais importante com a gravidade da HAS do que o valor absoluto da PA. Outro estudo, desenvolvido por Gosmanova et al. evidenciou que a VPA entre consultas, classificada como a longo prazo, pode prever o risco de insuficiência renal terminal e mortalidade, independente dos valores de PA aferidos de forma individual.<sup>26</sup>

Embora as contribuições independentes da VPA ainda não estejam totalmente documentadas na literatura, as evidências atuais enfatizam a importância da avaliação da VPA, uma vez que o aumento exacerbado das flutuações está intimamente associado ao desenvolvimento, progressão e gravidade de danos cardíacos e renais, além de ser um importante preditor de mortalidade por DCVs.

## DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E DANO RENAL: PAPEL DA INFLAMAÇÃO E DO ESTRESSE OXIDATIVO

O rim é um órgão importante para controle da PA a longo prazo. Os sinais gerados por receptores sensoriais renais conduzidos pelas vias aferentes e modificam a atividade simpática eferente com consequente regulação da PA. A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) a nível renal promove um aumento da reabsorção tubular de Na<sup>+</sup>, secreção de renina e resistência vascular renal que contribui para aumento da PA.<sup>27</sup> Embora os mecanismos fisiopatológicos que envolvam

o aumento da VPA ainda careçam de maior elucidação na literatura, há evidências de que a disfunção da sensibilidade barorreflexa e o aumento da atividade do SNS estão associados ao aumento da VPA.<sup>28</sup> Cabe também destacar que a hiperatividade simpática per se também desempenha um importante papel tanto nas disfunções hemodinâmicas quanto em lesões de órgãos-alvo.<sup>29</sup> Nesse contexto, a atividade nervosa simpática renal contribui para o desenvolvimento e progressão da HAS, interagindo com a liberação de renina, com o fluxo sanguíneo renal e com a reabsorção tubular de Na<sup>+</sup>.<sup>30</sup> Nosso grupo evidenciou correlações positivas entre PA, VPA e o componente de baixa frequência da PA (representativo de modulação simpática vascular) com a excreção urinária de proteína, além de vacuolização do epitélio do túbulo contorcido proximal em camundongos submetidos a ingesta crônica de frutose, um modelo de desenvolvimento de síndrome metabólica.<sup>31</sup>

Protocolos experimentais com SAD crônica têm evidenciado elevações na flutuação de frequência e amplitude das descargas simpáticas renais determinando vasoconstrição e antinatriurese.<sup>32,33</sup> Neste contexto, entre os fatores relacionados ao aumento do tônus simpático em pacientes com DRC estão a redução da atividade barorreflexa, a ativação neuro-hormonal, o aumento da rigidez e calcificação vasculares devido a toxinas urêmicas e o prejuízo no controle volêmico e de excreção de Na<sup>+</sup>.<sup>7,34</sup>

Adicionalmente, o aumento do tônus simpático é capaz de alterar a hemodinâmica renal levando a danos teciduais que levam à infiltração inflamatória que, por meio da secreção de citocinas e de EROs, contribui para a manutenção da HAS por aumentar a absorção renal de Na<sup>+</sup> e a resistência vascular renal.<sup>29</sup> De fato, estudos têm fortalecido o conceito de que a HAS é também uma doença de base imunológica.<sup>30</sup> O processo inflamatório sistêmico ou local é capaz de desencadear vasoconstrição renal, isquemia e danos que sustentam os valores pressóricos previamente elevados.<sup>35</sup> Em biópsias de tecido renal de pacientes hipertensos observa-se a infiltração de linfócitos no espaço intersticial renal adjacente aos glomérulos e túbulos danificados, seguido da infiltração de células do sistema imune ao redor de artérias e arteríolas renais e maiores níveis séricos de imunoglobulinas.<sup>29</sup> Comparados a indivíduos normotensos, os pacientes hipertensos apresentam maior grau de glomeruloesclerose e fibrose renal, seguido do maior número de macrófagos (CD68<sup>+</sup>) e linfócitos T (CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>) no interstício renal.<sup>36</sup> Nesta condição as células imunes adquirem perfil pró-inflamatório e secretam quimiocinas e mediadores tóxicos como proteases e EROs capazes de retroalimentar o dano renal através da inflamação tubulointersticial e proliferação de células musculares lisas.<sup>37</sup> (Figura 1)

Além disto, indivíduos com DRC apresentam aumento de citocinas pró-inflamatórias e proteína C reativa (PCR) plasmáticas capazes de induzir mais dano endotelial e secretar fatores quimiotáticos e moléculas de adesão, promovendo inflamação a nível vascular.<sup>38-41</sup> Adicionalmente, evidências têm demonstrado aumento da infiltração de células mononucleares em diferentes compartimentos do tecido renal em pacientes com HAS e em diferentes modelos experimentais de HAS.<sup>29</sup>

O aumento da presença de mediadores inflamatórios no tecido renal na HAS, como já foi mencionado, também

pode revelar a interação do sistema nervoso central (SNC) e autonômico no controle do sistema imunológico.<sup>42</sup> Ao contrário da ativação do SNS, que contribui para o aumento da inflamação,<sup>29</sup> num modelo de HAS foi demonstrado que após o tratamento de fármacos agonistas colinérgicos foi observada redução de inflamação no tecido renal.<sup>43</sup> O estudo evidenciou que o aumento da atividade vagal foi essencial para a redução do dano e da expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ ) no tecido renal, além de reduzir a PA e a atividade simpática.<sup>43</sup> Em outros modelos de lesão renal aguda, também foi demonstrado que o uso de fármacos agonistas colinérgicos ou a estimulação elétrica do nervo vago (NV) reduziu a inflamação no tecido renal.<sup>44,45</sup>

Vale destacar que o papel do NV na modulação do processo inflamatório foi evidenciado por Tracey et al, e denominado de via reflexa anti-inflamatória colinérgica (VAC).<sup>46,47</sup> O grupo de pesquisadores liderados por Tracey demonstrou em modelos experimentais de inflamação sistêmica que a ativação das fibras vagais aferentes que se conectam com o núcleo do trato solitário (NTS) e se interconectam com o núcleo motor dorsal (NMD), local onde se originam as fibras vagais eferentes, propicia a transmissão do sinal para gânglios e órgãos periféricos, como o baço. No baço, a ativação da VAC induz a síntese e liberação de acetilcolina (ACh) por um subconjunto de linfócitos específicos. A ACh interage com a subunidade  $\alpha 7$  do receptor nicotínico (nAChR $\alpha 7$ ), presente em macrófagos, ocasionando a diminuição da síntese de citocinas pró-inflamatórias.<sup>43,47,48</sup> (Figura 1)

Considerando o exposto e de acordo com os estudos da literatura o desbalanço autonômico entre o SNS e o parassimpático na HAS, bem como o aumento da VPA, poderiam estar associados com a disfunção no controle do sistema imunológico, o qual favorecia o aumento da inflamação nesta condição.<sup>28,49</sup> De fato, a VAC foi testada em outros modelos de lesão tecidual, desordens inflamatórias, HAS e lesão renal aguda.<sup>38,45-48</sup> No entanto, futuros estudos clínicos e experimentais poderiam esclarecer melhor a interação da VAC na modulação da inflamação na DRC.

Em relação às EROs, o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e a hidroxila ( $OH^-$ ) são naturalmente originadas na respiração celular ou por meio de enzimas como Nicotinamida Dinucleotídeo Fosfato (NADPH) Oxidase, Xantina Oxidase (XOR), algumas oxigenases do ácido araquidônico e Óxido Nítrico Sintase (NOS). O excesso de produção ou a redução de eliminação de EROs estão associadas ao aumento de estresse oxidativo, o qual é responsável por alterar o estado redox tecidual bem como vias de sinalização, levando ao dano de biomoléculas e à disfunção celular.<sup>49</sup> O desbalanço redox pode se originar também no endotélio mediante o desacoplamento da enzima Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS) por ação das EROs geradas pela NADPH oxidase endotelial, com maior produção de  $O_2^-$  em relação ao NO, com conseqüente produção de peroxinitrito (ONOO $^-$ ), o qual induz dano vascular.<sup>50</sup> Neste sentido, considerando que as EROs e o óxido nítrico (NO) são moduladores da PA, a manutenção do balanço EROs/NO é estritamente necessária para o controle da PA.<sup>50</sup> Vale destacar que o estresse oxidativo no tecido renal é entendido como um fator potencializador da HAS. Adicionalmente, o aumento de EROs no rim tem sido

implicado na vasoconstrição renal, na liberação de renina, na ativação de nervos aferentes renais, na contração aumentada das arteríolas aferentes frente à elevação da pressão de perfusão renal, no aumento do feedback tubuloglomerular, na disfunção das células glomerulares e na proteinúria.<sup>49</sup>

É importante salientar que o aumento vascular de  $O_2^-$  prejudica a ação do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF) e do NO e aumenta a contração e proliferação de células musculares lisas levando ao recrutamento de células inflamatórias.<sup>51,52</sup> Em segmentos distais do néfron, a geração de  $O_2^-$ , por meio da enzima NADPH oxidase, associada a expressão de componente do SRA, aumenta a reabsorção tubular de  $Na^+$ . Já na mácula densa, a geração de  $O_2^-$  diminui a sinalização local mediada pelo NO, aumentando o feedback tubuloglomerular, levando a respostas vasoconstritoras e a redução da taxa de filtração glomerular.<sup>53-55</sup> Neste sentido, o  $O_2^-$  tem sido identificado como a principal ERO implicada na disfunção vascular e tubular, porém o  $H_2O_2$  tem sido implicado na diminuição da reatividade vascular pré-glomerular, induzindo natriurese em animais hipertensos.<sup>49</sup>

Vale lembrar que a adequada perfusão renal é essencial para a filtração glomerular normal e demais funções dos rins, como a regulação do balanço de sódio e dos líquidos corporais, e sua redução tem sido relacionada ao desenvolvimento e manutenção da HAS.<sup>56,57</sup> Neste sentido, o aumento da resistência vascular renal e conseqüentemente a redução de fluxo sanguíneo renal, tem sido atribuído ao aumento de EROs e da expressão renal de angiotensina II.<sup>57-59</sup> Portanto, a hemodinâmica renal depende da interação de elementos relacionados ao balanço redox que participam da regulação do tônus das arteríolas aferentes e eferentes.<sup>49</sup>

Adicionalmente, o SRAA também sofre influência das EROs e de citocinas inflamatórias. Classicamente a secreção de renina é estimulada pela ativação de receptores  $\beta 1$ -adrenérgicos nas células justaglomerulares, redução do estímulo da arteríola aferente, redução na disponibilidade de  $Na^+$  na mácula densa e hormônios específicos, sendo também modulada por citocinas pró-inflamatórias e EROs.<sup>60,61</sup> De uma forma geral, a ativação do SRAA promove aumento sistêmico de EROs via NADPH oxidase, disfunção mitocondrial, redução da biodisponibilidade de NO e redução de enzimas antioxidantes.<sup>49</sup> Em camundongos *obob*, um modelo experimental de obesidade, observamos disfunção barorreflexa associada ao aumento de angiotensina II e de marcadores de estresse oxidativo em tecido renal, apesar de valores de normais PA.<sup>62</sup>

Além de seu notório papel no tecido renal, as EROs também atuam em outros sistemas reguladores da PA. No SNC as EROs podem ativar neurônios da região do bulbo ventrolateral rostral e aumentar o tônus simpático vascular.<sup>63</sup> Cabe ressaltar que a ativação simpática renal, responsável por aumentar a PA, além de reduzir o fluxo sanguíneo renal, tem papel importante na regulação da reabsorção de  $Na^+$  e na secreção de renina, podendo ser influenciada pela presença de EROs, como, por exemplo, quando há redução da biodisponibilidade de NO no SNC.<sup>52,64</sup>

Considerando o exposto, vale destacar que estudos de nosso grupo têm evidenciado em modelos experimentais de menopausa, associados ou não a HAS, que o treinamento físico parece atenuar o dano oxidativo, aumentar a

atividades de enzimas antioxidantes e reduzir mediadores pró-inflamatórios em tecido cardíaco e renal, alterações estas acompanhadas de marcante melhora da regulação autonômica cardiovascular.<sup>65,66</sup> Mais recentemente (dados não publicados) demonstramos que o tratamento farmacológico com inibidores do SRA, mais especificamente com enalapril, associado ao treinamento físico em ratos espontaneamente hipertensos adultos machos e fêmeas menopausadas induziu atenuação da disfunção autonômica cardiovascular e das alterações morfofuncionais, de estresse oxidativo e pró-inflamatórias em tecido renal, com benefícios adicionais em relação ao tratamento farmacológico isoladamente. Em conjunto, esses resultados sugerem que o treinamento físico, ou uma vida fisicamente ativa, possa representar uma importante alternativa terapêutica complementar ao tratamento farmacológico no manejo do dano renal.

## REFERÊNCIAS

- Goro KK, Kumela K, Wolide AD, Dibaba FK, Gashe F, Fufa FG, et al. Patient Awareness, Prevalence, and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Diabetes Mellitus and Hypertensive Patients at Jimma University Medical Center, Ethiopia. *BioMed Res Int* [Internet]. 2019; 2383508 [citado 26 de setembro de 2022]; Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/2383508>
- Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(1):11–21.
- Kuźmierz J, Frąk W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Molecular Interactions of Arterial Hypertension in Its Target Organs. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9669.
- Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *J Bras Nefrol*. 2021;43(2):217–27.
- Caetano ERSP, Praxedes JN. Lesão renal na hipertensão essencial. *Rev Bras Hipertens*. 1998;4:234–41.
- Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH. Sources and Effects of Oxidative Stress in Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(3):166–80.
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(5):421–31.
- Ojha U, Ruddaraju S, Sabapathy N, Ravindran V, Worapongsatitaya P, Haq J, et al. Current and Emerging Classes of Pharmacological Agents for the Management of Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(3):271–85.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93–8.
- Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(4):31.
- Mallamaci F, Tripepi G. Blood pressure variability in chronic kidney disease patients. *Blood Purif*. 2013;36(1):58–62.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, Pires M, Cestari IA, Krieger EM. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 2):1111–6.
- Cowley AW, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res*. 1973;32(5):564–76.
- Miao CY, Tao X, Gong K, Zhang SH, Chu ZX, Su DF. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(1):6–15.
- Moraes-Silva IC, De La Fuente RN, Mostarda C, Rosa K, Flues K, Damaceno-Rodrigues NR, et al. Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(3):e114–120.
- Flues K, Moraes-Silva IC, Souza PRM, Diniz GP, Moreira ED, et al. Cardiac and pulmonary arterial remodeling after sinoaortic denervation in normotensive rats. *Auton Neurosci*. 2012;166(1–2):47–53.
- Mostarda C, Rodrigues B, Vane M, Moreira ED, Rosa K, Moraes-Silva IC, et al. Autonomic impairment after myocardial infarction: Role in cardiac remodeling and mortality. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(4):447–52.
- Zhang C, Chen H, Xie HH, Shu H, Yuan WJ, Su DF. Inflammation is involved in the organ damage induced by sinoaortic denervation in rats. *J Hypertens*. 2003;21(11):2141–8.
- Aoki Y, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, et al. Large blood pressure variability aggravates arteriolosclerosis and cortical sclerotic changes in the kidney in hypertensive rats. *Circ J*. 2014;78(9):2284–91.
- de la Sierra A. [Blood pressure variability - research or clinical applicability?]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2021;38(3):105–8.
- Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study - Hypertension [Internet]. 2008;52(6):1045–50. [citado 26 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981332/>
- Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325–32.
- Manios E, Tsagalis G, Tsvigoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27(11):2244–8.
- Jacob P, Hartung R, Bohlender J, Stein G. Utility of 24-h ambulatory blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease. *J Hum Hypertens*. 2004;18(10):745–51.
- Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Petras D, Manolis A, Stefanadis C. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol*. 2011;33(3):277–88.
- Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1375–86.
- Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):238–46.
- Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension*. 1998;31(1):64–7.
- Mattson DL. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):290–300.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132–40.
- Cunha TS, Farah V, Paulini J, Pazzine M, Elased KM, Marcondes FK, et al. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. *Regul Pept*. 2007;139(1–3):1–4.
- Dibona GF, Sawin LL. Functional significance of the pattern of renal sympathetic nerve activation. *Am J Physiol*. agosto de 1999;277(2):R346–353.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. janeiro de 1998;31(1):68–72.

34. Bilo G, Parati G. Blood pressure variability and kidney disease: another vicious circle? *J Hypertens*. 2018;36(5):1019–21.
35. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol*. 2011;24(1):23–34.
36. Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, Manning RD, Douglas-Denton R, Bertram JF. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):18–28.
37. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Role of immunocompetent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int*. 2001;59(5):1626–40.
38. Abboud FM, Harwani SC, Chappleau MW. Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2012;59(4):755–62.
39. Nam JH, Park JJ, Kim BJ, Kim HT, Lee JH, Lee CH, et al. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension. *Blood Press Monit*. 2021;26(5):348–56.
40. Neumann J, Ligtenberg C, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*. 2004;65(5):1568–76.
41. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92.
42. Noh MR, Jang HS, Kim J, Padanilam BJ. Renal Sympathetic Nerve-Derived Signaling in Acute and Chronic kidney Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):E1647.
43. Wu S-J, Shi Z-W, Wang X, Ren F-F, Xie Z-V, Lei L, et al. Activation of the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway Attenuated Angiotensin II-Dependent Hypertension and Renal Injury. *Front Pharmacol [Internet]*. 2021;12:593682 [citado 18 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.593682>
44. Inoue T, Abe C, Sung SS, Moscalu S, Jankowski J, Huang L, et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through  $\alpha 7$ nAChR+ splenocytes. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1939–52.
45. Yeboah MM, Xue X, Duan B, Ochani M, Tracey KJ, Susin M, et al. Cholinergic agonists attenuate renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Kidney Int*. 2008;74(1):62–9.
46. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):156–66.
47. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):743–54.
48. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(31):11008–13.
49. Araujo M, Wilcox CS. Oxidative Stress in Hypertension: Role of the Kidney. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):74–101.
50. Tain YL, Hsu CN. Oxidative Stress-Induced Hypertension of Developmental Origins: Preventive Aspects of Antioxidant Therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(3):511.
51. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Griendling KK, Harrison DG. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ Res*. 1999;85(1):23–8.
52. Wang D, Chen Y, Chabrashvili T, Aslam S, Borrego Conde LJ, Umans JC, et al. Role of oxidative stress in endothelial dysfunction and enhanced responses to angiotensin II of afferent arterioles from rabbits infused with angiotensin II. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2783–9.
53. Mamenko M, Zaika O, Ilatovskaya DV, Staruschenko A, Pochynyuk O. Angiotensin II Increases Activity of the Epithelial Na<sup>+</sup> Channel (ENaC) in Distal Nephron Additively to Aldosterone. *J Biol Chem*. 2012;287(1):660–71.
54. Sun P, Yue P, Wang WH. Angiotensin II stimulates epithelial sodium channels in the cortical collecting duct of the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(6):F679–87.
55. Welch WJ, Wilcox CS. AT1 receptor antagonist combats oxidative stress and restores nitric oxide signaling in the SHR. *Kidney Int*. 2001;59(4):1257–63.
56. Ren Y, D'Ambrosio MA, Liu R, Pagano PJ, Garvin JL, Carretero OA. Enhanced myogenic response in the afferent arteriole of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(6):H1769–75.
57. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(4):R913–935.
58. Harrison DG, Cai H, Landmesser U, Griendling KK. The Pickering Lecture British Hypertension Society, 10th September 2002: Interactions of angiotensin II with NAD(P)H oxidase, oxidant stress and cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003;4(2):51–61.
59. Kawada N, Dennehy K, Solis G, Modlinger P, Hamel R, Kawada JT, et al. TP receptors regulate renal hemodynamics during angiotensin II slow pressor response. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(4):F753–759.
60. Kurtz A. Control of renin synthesis and secretion. *Am J Hypertens*. 2012;25(8):839–47.
61. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1093–6.
62. Sartori M, Conti FF, Dias D da S, Dos Santos F, Machi JF, Palomino Z, et al. Association between Diastolic Dysfunction with Inflammation and Oxidative Stress in Females ob/ob Mice. *Front Physiol*. 2017;8:572.
63. Demchenko IT, Oury TD, Crapo JD, Piantadosi CA. Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. *Circ Res*. 2002;91(11):1031–7.
64. Chan SHH, Tai MH, Li CY, Chan JYH. Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxide dismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(11):2028–39.
65. Shimojo GL, da Silva Dias D, Malfitano C, Sanches IC, Llesuy S, Ulloa L, et al. Combined Aerobic and Resistance Exercise Training Improve Hypertension Associated With Menopause. *Front Physiol*. 2018;9:1471.
66. da Silva Dias D, Moraes-Silva IC, Bernardes N, de Oliveira Brito-Monzani J, Stoyell-Conti FF, Machi JF, et al. Exercise training initiated at old stage of lifespan attenuates aging-and ovariectomy-induced cardiac and renal oxidative stress: Role of baroreflex. *Exp Gerontol*. 2019;124:110635.