



Sociedade  
Brasileira  
de Hipertensão

[sbh.org.br](http://sbh.org.br)

**ISSN-1809-4260**

Setembro-Dezembro 2022

Volume 24, Número 3

R e v i s t a

# Hipertensão



## Sociedade Brasileira de Hipertensão

### Editores Chefes

Heno Ferreira Lopes  
Marcia Maria Godoy Gowdak

### Editores Associados

Grazia Maria Guerra  
Luciana Ferreira Angelo  
Marcia Simas Klein  
Sandra Lia do Amaral Cardoso  
Leandro de Campos Brito

### Conselho Editorial

Amaury Zatorre Amaral, Angelina Zanesco, Carlos Alberto Machado, Decio Mion Junior, Evandro José Cesarino, Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Fernando Antonio Almeida, Fernando Nobre, Frida Liane Plavnik, Giovanio Vieira da Silva, Grazia Maria Guerra, Heno Ferreira Lopes, Heitor Moreno Junior, José Augusto Soares Barreto Filho, José Fernando Vilela Martin, Kátia de Angelis Lobo D'Ávila, Leandro de Campos Brito, Luciana Angelo, Luciano Ferreira Draguer, Luis Cuadrado Martin, Luiz Aparecido Bortolotto, Marcia Maria Godoy Gowdak, Márcia Regina Simas Torres Klein, Maria Claudia Costa Irigoyen, Márcio Gonçalves de Souza, Nelson Dinamarco Ludovico, Odilson Marcos Silvestre, Paulo Cesar Brandão Veiga Kardim, Rogério Baumgratz de Paula, Rui Manuel dos Santos Póvoa, Sandra Lia do Amaral, Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, Thiago Macedo, Wille Oigman

### Sociedade Brasileira de Hipertensão

E-mail: [sbh@sbh.org.br](mailto:sbh@sbh.org.br)  
Site: [www.sbh.org.br](http://www.sbh.org.br)

### Produção Editorial

Arquivo Digital

### Diretoria 2021/2022

Presidente: Luiz Aparecido Bortolotto  
Vice-Presidente: Kátia de Angelis Lobo D'Ávila  
1º Secretário: Márcia Regina Simas Torres Klein  
2º Secretário: Rogério Baumgratz de Paula  
Diretor Científico Área Médica: Evandro José Cesarino  
1º Tesoureiro: Angelina Zanesco  
2º Tesoureiro: Luis Cuadrado Martin  
Diretora Científica Área Multiprofissional: Sandra Lia do Amaral  
Diretor de Ensino: Nelson Dinamarco Ludovico  
Diretor de Relações Institucionais: Amaury Zatorre Amaral  
Editores da Revista: Heno Ferreira Lopes e Marcia Maria Godoy Gowdak  
Presidente anterior: Frida Liane Plavnik  
Departamentos  
Departamento de Atividade Física: Leandro de Brito  
Departamento de Enfermagem: Grazia Maria Guerra  
Departamento de Nutrição: Marcia Maria Godoy Gowdak  
Departamento de Psicologia: Luciana Ferreira Angelo

### Conselho Científico 2021/2022

Angelina Zanesco  
Carlos Alberto Machado  
Elizabeth Muxfeldt  
Evandro José Cesarino  
Fernando Antonio Almeida  
José Fernando Vilela Martin  
Lisete Compagno Michelini  
Luis Cuadrado  
Mário Fritsch Toros Neves  
Nelson Dinamarco Ludovico  
Rita Tostes  
Roberto Jorge da Silva Franco  
Rogério Baumgratz de Paula  
Sandra Lia do Amaral Cardoso  
Vera de Moura Azevedo Farah

# Índice

---

Investigação e abordagem do paciente hipertenso com Hiperaldosteronismo Primário João Vicente da Silveira, Madson Queiroz Almeida, Fernanda Marciano Consolim-Colombo	201
Hipertensão arterial em crianças e adolescentes: enfoque sobre as estratégias terapêuticas Luiza Ghizoni, Simone Rolim Fernandes Fontes Pedra, Fernanda Marciano Consolim-Colombo	207
Tratamento da hipertensão arterial em pacientes com síndrome coronariana crônica Caio Menezes Machado de Mendonça, Luís Henrique Wolff Gowdak	217
Abordagem nutricional no hipertenso com doença renal crônica Maria Inês Barreto Silva, Márcia Regina Simas Torres Klein	221
Diabetes mellitus e hipertensão arterial: uma relação intensa e perigosa Jorge Alexandre de Araújo Peres, Caroline Costa-Santos, Márcia Silva Queiroz	229

Artigo

## Investigação e abordagem do paciente hipertenso com Hiperaldosteronismo Primário

João Vicente da Silveira<sup>1, #</sup>, Madson Queiroz Almeida<sup>2</sup>, Fernanda Marciano Consolim-Colombo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

**Resumo.** O hiperaldosteronismo primário (HAP) caracteriza-se pela produção de aldosterona, supressão da renina e hipertensão arterial. O HAP é a causa mais frequente de hipertensão endócrina e potencialmente curável com uma prevalência de 5% a 20% entre os hipertensos. Comparando-se pacientes com hipertensão arterial e pareados pelo sexo e idade e com mesmo valor pressórico, a morbimortalidade é mais elevada no HAP com maior prevalência de desfechos cardiovasculares. As principais etiologias de HAP são: hiperplasia cortical adrenal bilateral, e o tumor da adrenal. Os testes mais sensíveis para o rastreio são a razão Aldosterona e Atividade Plasmática da Renina (A/APR) ou Aldosterona e Concentração Direta da Renina (A/CDR). Os testes confirmatórios são os de sobrecarga salina, do captopril e da furosemida. Após identificação do suspeito, realiza-se a tomografia de adrenal. O cateterismo venoso é a metodologia que define o HAP. O tratamento cirúrgico é a adrenalectomia.

**Palavras-chave:** hiperaldosteronismo primário, adrenalectomia, concentração direta da renina, atividade plasmática da renina, antagonista do receptor mineralocorticoide.

Recebido em 5 de Junho de 2022; Aceito em 21 de Agosto de 2022.

## Investigation and management of the hypertensive patient with Primary Aldosteronism

**Abstract.** Primary hyperaldosteronism (PA) is characterized by aldosterone production and suppression of renin and arterial hypertension. PA is the most frequent cause of endocrine hypertension and potentially curable, with a prevalence of 5% to 20% among hypertensive patients. Comparing patients with arterial hypertension and matched by sex and age and with the same blood pressure value, morbidity and mortality is higher in PA with a higher prevalence of cardiovascular outcomes. The main etiologies of PA are bilateral adrenal cortical hyperplasia and adrenal tumor. The most sensitive tests for screening are the Aldosterone Ratio and Plasma Renin Activity (A/APR) or Aldosterone and Direct Renin Concentration (A/CDR). Confirmatory tests are saline overload, captopril and furosemide. After identifying the suspect, adrenal tomography is performed. Venous catheterization is the methodology that defines PA. Surgical treatment is adrenalectomy.

**Keywords:** primary aldosteronism, adrenalectomy, direct renin concentration, plasma renin activity, mineralocorticoid receptor antagonist.

### 1. Introdução

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é caracterizado do ponto de vista bioquímico por uma produção excessiva e autônoma da aldosterona (A) associado à supressão da renina<sup>1,2</sup>. O aumento de aldosterona induz a maior ativação dos receptores mineralocorticoides e consequente retenção de sódio, aumento

da excreção de potássio, graus variáveis de hipocalcemia<sup>3</sup>, resultando em aumento dos valores pressóricos, o que individualiza essa situação como hipertensão endócrina potencialmente curável<sup>1,2</sup>.

Historicamente o HAP foi considerado uma rara etiologia de hipertensão arterial sistêmica (HAS) secundária; porém, nos últimos anos, tem-se evidenciado e destacado maior prevalên-

# Autor de correspondência. E-mail: joao.silveira@uol.com.br.

cia de HAP e destacado sua importância como a principal causa de hipertensão de origem endócrina<sup>4</sup>.

Dados de literatura confirmam maior risco de eventos cardiovasculares em situações clínicas que cursam com níveis séricos elevados de aldosterona. De fato, pacientes com HAP apresentam maior prevalência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial, quando comparados aos pacientes com HAS primária para mesmos valores de pressão arterial<sup>1</sup>.

Portanto, em pacientes com HAP, além do controle pressórico e do ajuste das alterações bioquímicas, a redução ou bloqueio dos efeitos da aldosterona *per se* seria necessário. O diagnóstico da etiologia do HAP auxilia na implementação do melhor tratamento, de forma individualizada para os pacientes com HAP.

As principais etiologias de HAP são: hiperaldosteronismo idiopático, associado à hiperplasia cortical adrenal bilateral, e o tumor da zona glomerulosa da adrenal, produtor de aldosterona e geralmente denominado de adenoma ou aldosteroma<sup>4,5</sup>. Considerando-se diferentes casuísticas, cada um deles é responsável por, respectivamente, cerca de 50-60% e 40-50% dos casos de HAP<sup>4,5</sup>. Em aproximadamente 5% dos casos de hiperplasia bilateral pode-se detectar uma ocorrência familiar, com provável etiologia genética a ser definida<sup>6</sup>. Nesse cenário, alguns genes que codificam canais iônicos que modulam a despolarização celular da zona glomerulosa e relacionados às vias de síntese de aldosterona vêm sendo associados à patogênese da HAP familiar<sup>7</sup>. O HAP decorrente de APA evolui com boa resposta terapêutica com a realização da adrenalectomia. Em recente meta-análise de mortalidade a longo prazo nos pacientes com HAP que foram submetidos a adrenalectomia, obteve-se sobrevida maior de 5 a 7 anos<sup>8</sup> comparados aos pacientes com HAP e em uso de tratamento medicamentoso com drogas específicas. Já o HAP decorrente de hiperplasia cortical bilateral ou em pacientes sem alterações estruturais nas adrenais, a terapêutica medicamentosa com o antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) é a estratégia utilizada<sup>9</sup>. No nosso meio, a espironolactona é o ARM disponível e é indicado em associação com outros anti-hipertensivos, sempre que possível, para pacientes com HAP.

De uma forma geral, o tratamento medicamentoso do HAP visa controlar os valores pressóricos, corrigir uma possível hipocalemia, e “desbloquear” a renina – ou seja – utilizam-se doses de espironolactona suficientes para que os valores séricos de renina aumentem para os limites inferiores de normalidade<sup>10</sup>.

Nos últimos anos com a maior utilização de testes de rastreio para HAP, por meio do cálculo da razão aldosterona/renina séricos, pode-se detectar maior número de potenciais portadores de HAP<sup>11</sup>.

## 2. Investigação do HAP

Deve-se investigar o HAP em todo paciente que apresenta hipertensão arterial resistente (HAR), que é definido quando a pressão arterial sistólica (PAS) é  $\geq 140$  mmHg ou a pressão arterial diastólica (PAD) é  $\geq 90$  mmHg ou ambas são elevadas em

uso de 3 classes de anti-hipertensivos, incluindo preferencialmente um diurético<sup>3</sup>. Diretrizes atuais recomendam que o rastreio deve ser realizado também em hipertensos com hipocalemia significativa, e nos pacientes com massa adrenal detectada em exames de imagem<sup>12</sup>, nos pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral antes de completarem 40 anos e nos pacientes que apresentam familiares de primeiro grau com HAP confirmado<sup>13</sup>.

O primeiro passo na investigação, denominado rastreio, é utilizar o valor da razão entre a concentração da aldosterona e de alguma forma de quantificação da renina: medindo sua atividade plasmática (APR) ou sua concentração direta (CDR)<sup>3</sup>. Para a realização dessas medidas, deve-se, sempre que possível, suspender a espironolactona e outros diuréticos por no mínimo 4 semanas antes da coleta sanguínea<sup>10</sup>. Na necessidade de trocar os anti-hipertensivos, priorizar a utilização de hidralazina, verapamil ou alfa-bloqueadores (prazosina ou doxazosina) por 2 semanas e, a seguir, fazer as dosagens da aldosterona e da renina<sup>10</sup>. Caso o paciente necessite de uma quarta droga anti-hipertensiva, deve-se optar por clonidina, é recomendada a suspensão do ARM por quatro semanas para a coleta da aldosterona e da renina<sup>4,10</sup>.

Na Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, quando o nível da aldosterona  $\geq 10$  ng/dL e razão A/APR  $\geq 30$  ou a A/CDR  $\geq 2,0$ , o rastreamento de HAP é considerado positivo<sup>4,14,15</sup>. Inicialmente, a mensuração da renina era feita com um ensaio específico para aferir sua atividade enzimática (APR). Mais recentemente, a dosagem da CDR, mensurada por quimoluminescência, vem sendo utilizada na maioria dos centros<sup>16</sup>. Isso decorre desse ensaio ser menos passível de erros metodológicos e ter boa sensibilidade e reprodutibilidade. Um estudo italiano indicou que o valor do ponto de corte para a razão A/CDR que se associava com o diagnóstico de HAP nos pacientes hipertensos era de 2,06, apresentando um valor preditivo negativo de 99%<sup>16</sup>. Outra publicação mostrou que ao utilizar a A/CDR = 3,3 a sensibilidade foi de 84% e a especificidade 96%<sup>16</sup>. Nas diretrizes anteriores sempre se utilizou o valor da APR para o diagnóstico de rastreio do HAP; recentemente, foi acrescentada a CDR<sup>16</sup>. Entretanto, uma forma indireta de calcular-se o valor da APR utilizando a CDR é através da razão (CDR/12 = APR)<sup>16</sup>.

De fato, os valores da A/APR e da A/CDR que indicam o paciente suspeito de apresentar HAP podem diferir entre as diretrizes e as sociedades que abordam o tema, pois não há clara evidência do ótimo valor de ponto de corte<sup>17</sup>.

### 2.1. Testes confirmatórios

Para um paciente com a investigação inicial sugestiva de HAP, a próxima etapa é a realização dos testes confirmatórios. Existem vários testes, cada um com suas vantagens e desvantagens, que são realizados em centros especializados. Os mais utilizados são: o teste do captopril, o teste da furosemida e o teste da infusão salina, como sumarizado na Tabela 1. Qualquer um dos testes deve ser realizado após a normalização do potássio sérico e adequação dos medicamentos anti-hipertensivos<sup>15</sup>. Se

Tabela 1 - Testes confirmatórios para hiperaldosteronismo primário.

Teste	Procedimento	Dosagens	Resultados	Desvantagens
Teste de Infusão Salina	Infusão de 2 L de soro fisiológico 0,9% em 4 h. Realizar a coleta sanguínea na posição sentada, pois apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de HAP.	A, Renina e K <sup>+</sup> no tempo 0 e após 4 h.	Após 4 h, se os valores de A ≤ 6,8 ng/dL exclui HAP; A > 6,8 confirma o HAP	Efeitos colaterais: crise hipertensiva, hipervolemia e hipocalcemia. Contraindicado em pacientes com HAS grave, IC descompensada, insuficiência renal e hipocalcemia grave.
Teste do Captopril	Administrar captopril 50 mg oral, com o paciente permanecendo sentado por 2 h.	A, Renina, K <sup>+</sup> e cortisol nos tempos 0, 1 h e 2 h.	O teste é considerado positivo para HAP se não houver queda de > 30% da A ou se A > 12 ng/dL, entre os tempos estudados.	Efeito colateral: hipotensão. Teste seguro, mas com baixa reprodutibilidade. Indicado para pacientes com insuficiência renal.
Teste de Fludrocortisona	Administrar Fludrocortisona 0,1 mg 6/6 h por 4 dias.	Controle de K <sup>+</sup> a cada 6 h. Dosar A e Renina às 10 h do 5º dia.	Positivo para HAP no quinto dia, se a A > 6 ng/dL associado a Renina suprimida.	Efeitos colaterais: Crise hipertensiva, hipervolemia e hipocalcemia. Contraindicado em pacientes com HAS grave, IC descompensada, insuficiência renal e hipocalcemia grave. Considerado padrão-ouro, mas precisa ser realizado sob internação sendo pouco viável na prática clínica.
Teste da Furosemida	Administrar furosemida 40 mg EV e estimular deambulação por 2 h intermitente.	Dosar A, Renina e K <sup>+</sup> antes e após 2 h de deambulação intermitente.	Positivo para HAP se APR < 2 ng/mL ou Renina < 13 µUI/mL.	Efeito colateral: hipocalcemia e hipotensão. Vantagem: bem tolerado e de fácil execução, é ideal para os pacientes com contra-indicação a sobrecarga de sódio.

A: aldosterona, APR: atividade plasmática da renina, R: renina, K<sup>+</sup>: potássio, IC: insuficiência cardíaca.

os testes confirmarem a presença de HAP, é necessário obter a imagem das glândulas para tentar fazer o diagnóstico de adenoma ou hiperplasia idiopática. Preferencialmente, faz-se o estudo anatômico: realiza-se a tomografia computadorizada (TC) com cortes finos das suprarrenais com contraste endovenoso. Porém, a ressonância de suprarrenais também pode ser realizada<sup>15</sup>. Frente a uma situação clínica altamente associada a HAP, como aldosterona ≥ 20 ng/dL, renina suprimida e hipocalcemia, pode-se realizar a TC das suprarrenais sem a necessidade dos testes confirmatórios prévios (Figura 1)<sup>15</sup>.

## 2.2. Indicações para realizar o cateterismo venoso da veia das suprarrenais direita e esquerda para o diagnóstico etiológico do HAP

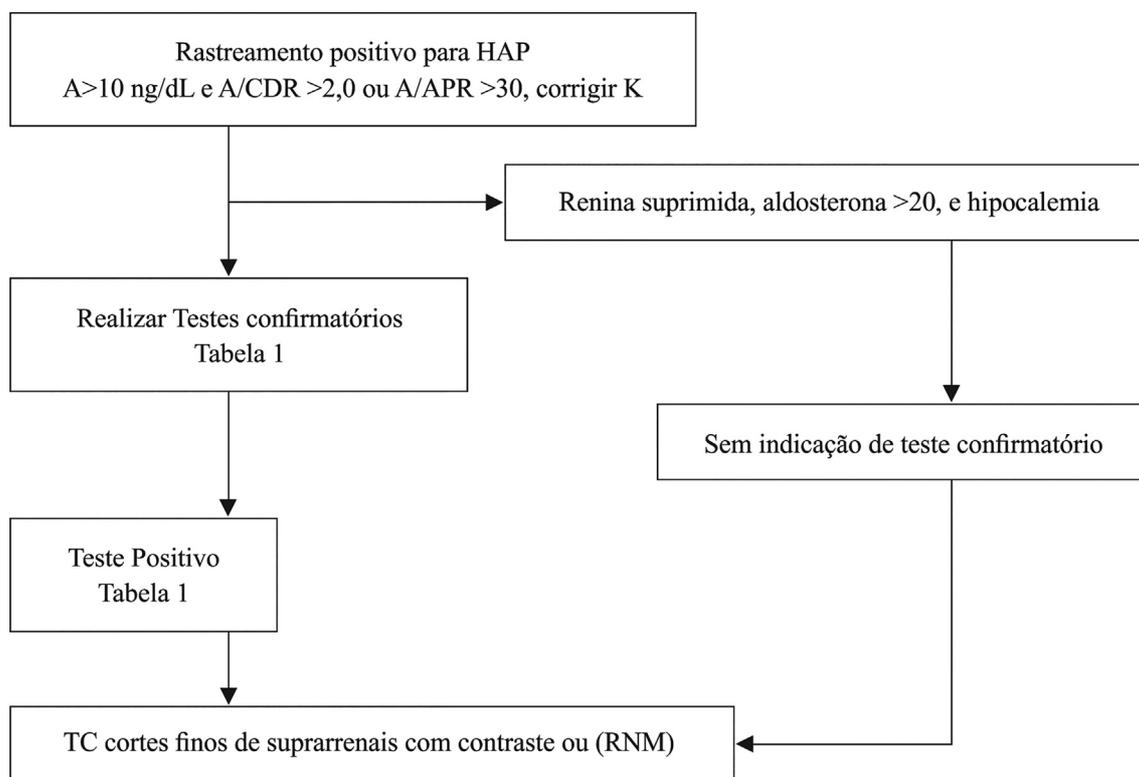
A quantificação da produção de aldosterona por cada uma das glândulas adrenais pode ser feita por meio de cate-terização seletiva da veia da suprarrenal direita e esquerda. Esse procedimento deve ser sempre realizado por uma equipe médica treinada e experiente devido a inerentes dificuldades técnicas<sup>4</sup>. Essa coleta visa comparar a quantidade de secreção de aldosterona entre as glândulas e confirmar se uma delas é de fato responsável por uma produção excessiva de aldosterona. Assim, quando o índice de lateralização no cateterismo de veias adrenais é superior a 4, estamos em frente ao que denominamos de “lateralização”, fortalecendo a indicação de ressecção da glândula com produção excessiva desse hormônio.

Não há necessidade de realizar esse procedimento em hipertensos jovens, com menos de 40 anos de idade, com nódulo em adrenal unilateral > 1 cm e sem lesões ou espessamento na suprarrenal contralateral<sup>3,10</sup>. Porém, a coleta sanguínea nas veias suprarrenais está indicada quando a TC das glândulas forem normais ou apresentarem espessamentos ou nódulos bilaterais<sup>3,10</sup>. Outra condição é quando a lesão da suprarrenal for unilateral em pacientes com diagnóstico da HAS com idade superior a 40 anos, em virtude da maior prevalência de incidentaloma nessa faixa etária<sup>3,10</sup>.

## 3. Tratamento

Confirmada a presença do adenoma produtor de aldosterona unilateral, o tratamento de escolha é a adrenalectomia, preferencialmente por via laparoscópica. O objetivo é de se obter não somente um melhor controle pressórico, como também atingir a cura bioquímica com diminuição da aldosterona e “liberação” da renina<sup>3,15</sup>. Publicações recentes mostraram o efeito benéfico obtido após a realização da adrenalectomia, que é principalmente a diminuição da pressão arterial<sup>18</sup>. Dados publicados mostraram que 50% dos pacientes que foram submetidos a adrenalectomia foram curados da HAS e ficaram sem medicamentos anti-hipertensivos ou diminuíram o número de classes medicamentosas<sup>18</sup>. Constatou-se outro dado relevante após adrenalectomia, a reversão da albuminúria<sup>18</sup>. A taxa de remissão completa da HAS após adrenalectomia no Brasil é de 38%, em virtude do longo período de HAS antes do diagnóstico de HAP<sup>19</sup>.

Figura 1 - Fluxograma de investigação diagnóstica de HAP. HAP: hiperaldosteronismo primário, A: aldosterona, CDR: concentração direta da renina, APR: atividade plasmática da renina, TC: tomografia computadorizada, RNM: ressonância nuclear magnética.



Medidas preventivas devem ser tomadas no pré-operatório, como a correção do nível sérico de potássio e a adição de espironolactona<sup>4</sup>. Já no pós-operatório imediato, deve-se suspender a reposição de potássio e o uso do ARM para evitar a hipercalemia e evitar grandes oscilações nos valores pressóricos<sup>4</sup>. Ainda, não é infrequente a ocorrência de hiponatremia e hipocortisolismo (em virtude da co-secreção de cortisol pelos APAs) após adrenalectomia, e, portanto, rigorosa monitorização deve ser mantida para detectar distúrbios bioquímicos e alterações hormonais logo após esse procedimento.

No seguimento, indica-se dosar seriadamente a aldosterona e a renina, bem como deve-se estar atento a pressão arterial. Espera-se que em meses até um ano pode apresentar diminuição significativa dos níveis pressóricos, com necessidade de ajuste de anti-hipertensivos. E o critério de cura bioquímica do HAP é alcançado quando os valores de aldosterona ficam baixos e os da renina aumentam, ou seja, a renina fica “liberada”<sup>4</sup>.

No caso do HAP apresentar-se como hiperplasia, o tratamento consiste em utilizar-se antagonistas mineralocorticoides (espironolactona 50 a 400 mg/dia) com atenção ao nível sérico de potássio e os efeitos colaterais como ginecomastia<sup>15</sup>. Essa mesma abordagem deve ser feita quando não se pode indicar tratamento cirúrgico para um adenoma pelo paciente apresentar alto risco cardiovascular para o procedimento, ou quando ele não aceita fazer a cirurgia por algum motivo<sup>4</sup>.

## Referências

1. Kim KJ, Hong N, Yu MH, Lee H, Lee S, Lim JS, et al. Time-dependent risk of atrial fibrillation in patients with primary aldosteronism after medical or surgical treatment initiation. *Hypertension*. 2021;77(6):1964-73.
2. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. *Hypertension*. 2017;69(5):950-6.
3. Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
5. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300.
6. Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL, Zennaro MC. Old and new genes in primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101375.
7. Zennaro M-C, Rickard AJ, Boulkroun S. Genetics in endocrinology: genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):R15-R25.
8. Reincke M, Beuschlein F, Williams TA. Progress in primary aldosteronism 2019: new players on the block? *Horm Metab Res*. 2020;52(6):345-6.
9. Miotto D, Toni RD, Pitter G, Seccia TM, Motta R, Vincenzi M, et al. Impact of accessory hepatic veins on adrenal vein sampling for

- identification of surgically curable primary aldosteronism. *Hypertension*. 2009;54(4):885-9.
10. Almeida MQ. XIII Curso de atualização em endocrinologia na prática ambulatorial. São Paulo, Medicine Cursos; 2018.
  11. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):578-89.
  12. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10-20.
  13. Hundemer GL, Vaidya A. Primary aldosteronism diagnosis and management: a clinical approach. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):681-700.
  14. Nishikawa T, Omura M, Saito J, Matsuzawa Y. Primary aldosteronism: comparison between guidelines of the Japanese and the US Endocrine Society. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(6):637-45.
  15. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
  16. Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, Maiolino G, Berton C, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(9):1441-50.
  17. Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, Diederich S, Holmes D, Junnila R, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens*. 2015;33(12):2500-11.
  18. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50(5):911-8.
  19. Vilela LAP, Rassi-Cruz M, Guimaraes AG, Moises CCS, Freitas TC, Alencar NP, et al. KCNJ5 somatic mutation Is a predictor of hypertension remission after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4695-702.



*Hipertensão*. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0

Artigo

## Hipertensão arterial em crianças e adolescentes: ênfase sobre as estratégias terapêuticas

Luiza Ghizoni<sup>1, #</sup>, Simone Rolim Fernandes Fontes Pedra<sup>1</sup>, Fernanda Marciano Consolim-Colombo<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>*Ambulatório de Hipertensão na Criança e Adolescente, Departamento de Cardiopatia Congênita, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.*

<sup>2</sup>*Departamento de Hipertensão, Tabagismo e Nefrologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.*

<sup>3</sup>*Departamento de Hipertensão, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.*

**Resumo.** A Hipertensão arterial (HA) em crianças e adolescentes é um problema frequente que tem alto impacto na saúde cardiovascular e frequentemente está associada a fatores de risco potencialmente modificáveis. Classicamente, seu diagnóstico é baseado nas medidas de pressão arterial (PA) de consultório, considerando-se valores de normalidade estipulados de acordo com idade, sexo e altura. Entretanto, novas técnicas de aferição da PA têm trazido informações do controle pressórico fora do consultório. A monitorização ambulatorial da pressão arterial tem sido utilizada de forma crescente na população pediátrica, demonstrando ter maior acurácia para o diagnóstico da HA e da correlação com a presença de lesão em órgão alvo. Essa monitorização também evidencia os diferentes comportamentos da PA nas 24 h, como os fenótipos de HA mascarada e de HA do jaleco branco. A HA primária prevalece como etiologia principal, sobretudo em pacientes assintomáticos, acima dos 6 anos, obesos e com história familiar de HA. O tratamento consiste em modificações no estilo de vida associadas, ou não, às medicações. A terapia anti-hipertensiva é, atualmente, indicada para pacientes: sintomáticos, não responsivos a MEV, com HA estágio II, com presença de LOA, com doença renal crônica ou diabetes. Sugere-se, como primeira linha de tratamento, os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos. As diretrizes mais recentes discutem a associação de diferentes anti-hipertensivos em baixas doses como alternativa à monoterapia em doses máximas.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial, síndrome metabólica, pediatria, crianças, obesidade.

*Recebido em 22 de Setembro de 2022; Aceito em 12 de Outubro de 2022.*

## Hypertension in children and adolescents: focus on therapeutic strategies

**Abstract.** Hypertension in children and adolescent is a frequent problem that has a high impact on cardiovascular health and is often associated with potentially modifiable risk factors. Its diagnosis is based on ambulatory blood pressure (BP) measurements, considering normality values stipulated according to age, sex and height. However, new BP measurement techniques have provided information on blood pressure control outside the clinic. Ambulatory blood pressure monitoring has been increasingly used in the pediatric population, demonstrating to have greater accurate for diagnosing hypertension and the correlation with the presence of target organ damage. This monitoring can also show masked hypertension and white coat phenotype. Primary hypertension is the most prevalent etiology, especially in asymptomatic patients, older than 6 years, obese and with family history of hypertension. The treatment consists of lifestyle modifications associated of not with pharmacotherapy. Antihypertensive therapy is currently indicated for: symptomatic patients, unresponsive to SEM, stage II AH, presence of target organ damage, chronic kidney disease or diabetes. Drugs that act on renin-angiotensin-aldosterone system, calcium channel blockers and diuretics are suggested as first-line treatment. More recent authorities discuss the association of different antihypertensive drugs at low dose as an alternative to monotherapy at maximum dose.

**Keywords:** hypertension, metabolic syndrome, pediatrics, children, obesity.

<sup>#</sup>Autor de correspondência. E-mail: luizangpereira@gmail.com.

## 1. Introdução

É bem estabelecida a associação entre hipertensão arterial (HA) e risco cardiovascular e, além disso, é evidente que os malefícios precoces dessa doença já podem ser demonstrados na população pediátrica e entre os adolescentes<sup>1,2</sup>.

Estudos populacionais evidenciam que, aproximadamente, de 2 a 5% das crianças em idade escolar têm HAS, e 16% são portadoras de pressão arterial (PA) elevada, previamente denominada pré-hipertensão<sup>3,4</sup>. Dentre os adolescentes, a epidemiologia é mais alarmante. Estudos brasileiros e a Sociedade Brasileira de Hipertensão estimam que 11% dos adolescentes sejam hipertensos. A ausência de sintomas faz com que muitos destes casos não sejam diagnosticados e, dentre os pacientes com a doença já diagnosticada, a adesão ao tratamento é ruim<sup>5</sup>.

Alguns dos fatores que colaboram para sua alta prevalência são: história familiar positiva; baixo peso ao nascer, peso atual e IMC elevados, alto consumo de sódio, sedentarismo, resistência insulínica e hiperatividade do sistema simpático. Sendo que, muitas destas variáveis são modificáveis<sup>1,6,7</sup>.

## 2. Investigação, diagnóstico e classificação

Para o diagnóstico de HAS na infância e adolescência, é fundamental que o método de mensuração da PA seja acurado. Ela deve ser medida, até os 3 anos, com o paciente calmo e em decúbito dorsal, ou, a partir dessa idade, na posição sentada. Em todos os casos, deve-se utilizar técnica e manguito adequados<sup>8</sup>.

Os parâmetros de normalidade da PA para faixa etária pediátrica estão estabelecidos com base na sua distribuição em percentis para sexo, idade e estatura, de acordo com a atualização de 2017. Nessa atualização, para elaboração das curvas, foram excluídas as crianças e os adolescentes com sobrepeso e obesidade, compreendendo-se o efeito do excesso de peso na elevação da PA<sup>9,10</sup>.

Em consultório, para crianças até 13 anos de idade, estabelece-se como PA normal aquela que é abaixo do percentil 90, para os respectivos sexo, idade e estatura. Após os 13 anos, esse valor fica mais simples, pois os valores abaixo de 120/80 mmHg são considerados normais, independentemente de sexo, idade ou altura<sup>9,10</sup>.

Portanto, HA é definida quando os valores da PA sistólica, ou diastólica, encontram-se acima do percentil 95, para crianças até 13 anos, ou maiores que 130/80 mmHg, em adolescentes acima dos 13 anos. A PA deve ser aferida em três ocasiões diferentes e em condições adequadas de mensuração. A denominação de “PA elevada” é dada quando a PA encontra-se na faixa de percentil entre 90 e 95, ou de valores da PA entre 120/80 mmHg e 130/80 mmHg<sup>9,10</sup>.

Uma ferramenta amplamente utilizada para diagnóstico e acompanhamento em pacientes adultos, e com crescente utilização e importância na população pediátrica, é a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Esse método torna mais acurado o diagnóstico de HA, através da avaliação de medidas da PA realizadas num período de 24 h. Consideram-se diversas análises, tais como: média da pressão Sistólica e Diastólica nos períodos total, sono e vigília; percentual de PAs

elevadas (> p95) e que o paciente tem ao longo do dia (carga de PA); variabilidade diurna e noturna com o percentual de descenso noturno. Outro aspecto favorável dessa técnica advém da melhor correlação entre os valores da PA (obtidos através da MAPA) e as lesões em órgãos alvo (LOA). Essa técnica, quando comparada com os valores obtidos em consultório, demonstra melhora no acompanhamento e na avaliação do controle da doença<sup>11,12</sup>.

A MAPA viabiliza a diferenciação do comportamento da PA nas 24 h e permite a detecção dos diferentes fenótipos da HAS, tais como “hipertensão do jaleco-branco” e “hipertensão mascarada”. O primeiro fenótipo é definido como o aumento da PA exclusivamente durante as avaliações médicas e, consequentemente, pela manutenção de pressões normais fora desse ambiente. Já o segundo, consiste nos casos em que o paciente apresenta PA normal durante as consultas, porém, tem valores aumentados fora do consultório<sup>12</sup>. A hipertensão mascarada é extremamente relevante em algumas populações específicas, como obesos, renais crônicos, diabéticos e pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos<sup>13-16</sup>.

As principais limitações do uso da MAPA na população pediátrica decorrem de dois fatores. Um deles é a ausência de valores de referência para pacientes abaixo de 5 anos, e o outro diz respeito ao fato de que os valores usados para os critérios classificatórios, ou de referência, estão baseados em populações europeias, na sua maioria caucasianos<sup>11</sup>.

Após estabelecer o diagnóstico de HA, deve-se proceder com sua classificação de acordo com a gravidade: HA estágio I e HA estágio II. Além disso, a severidade do diagnóstico é correlacionada com as lesões de órgão alvo (LOA) e com o risco cardiovascular<sup>17</sup>. Quanto à classificação: na HAS estágio I, os níveis da PA mantêm-se entre o percentil 95 e o percentil 95 +12 mmHg (de p95 até p95+12); na HAS estágio II, os níveis da PA ultrapassam o percentil 95 +12 mmHg<sup>9</sup>. Anteriormente, valores da MAPA foram utilizados para classificar a severidade da HA. Assim, a denominação da HA estágio I era aplicada para pacientes com média de PA acima do p95 e carga pressórica entre 25 e 50%; a HA estágio II era aplicada quando a carga era superior a 50%. Contudo, a carga pressórica baseada na MAPA não se correlacionou à LOA em pacientes com HA primária, sendo, portanto, excluída da recomendação atual<sup>12</sup>. A Tabela 1 apresenta os critérios diagnósticos e a classificação de HA em pediatria.

Além de determinar a gravidade, deve-se prosseguir com a investigação etiológica (HA primária ou secundária), com avaliação de LOA e das comorbidades relacionadas à obesidade. A determinação de possíveis etiologias secundárias tem base na anamnese e no exame físico completos, avaliando: possíveis sintomas relacionados; fatores gestacionais e perinatais; histórico e hábitos alimentares; sono; atividade física; sistemas cardiovascular, renal, urológico e metabólico; história familiar e uso crônico de medicações; sinais vitais; dados antropométricos; diferença de pulso e da PA entre os membros superiores e inferiores; estigmas síndromicos; alterações oculares; pele; nariz; orofaringe; tórax; abdome; genital e extremidades<sup>9,10</sup>.

Crianças e adolescentes maiores de 6 anos, com história familiar de HA, com sobrepeso ou obesidade, sem nenhum achado

Tabela 1 - Critérios diagnósticos e classificação de HA em pediatria.

Categoria	PA em consultório		Recomendações AHA 2022 <sup>2</sup>	
	< 13 anos	≥ 13 anos	< 13 anos	≥ 13 anos
Normotensos	< p95	< 130/80	< p95	MÉDIA DE PA: < 125/75 – período TOTAL < 130/80 – período de VIGÍLIA < 110/65 – período do SONO
Jaleco Branco	≥ p95	≥ 130/80	< p95	
Hipertensão mascarada	< p95	< 130/80	≥ p95	MÉDIA DE PA: ≥ 125/75 – período TOTAL ≥ 130/80 – período de VIGÍLIA ≥ 110/65 – período do SONO
Hipertensão	≥ p95	≥ 130/80	≥ p95	
Hipertensão estágio 1	p95 a p95 + 12 mmHg	130/80 – 139/89	Não se aplica	
Hipertensão estágio 2	> p95 + 12 mmHg	≥ 140/90	Não se aplica	

sugestivo na anamnese e no exame físico, não requerem uma extensiva avaliação de causas secundárias. Nos demais pacientes, a investigação etiológica deve ser guiada pelas suspeitas originadas na avaliação clínica<sup>9</sup>.

Dentre os exames complementares, devem ser realizados, para todos os pacientes: função renal, eletrolitos, hemograma, urina 1 e perfil lipídico. O ultrassom (US) de rins e vias urinárias deve ser indicado para todos os pacientes abaixo de 6 anos, ou para aqueles com função renal ou urina 1 alterados. Para os pacientes com obesidade, acrescenta-se na investigação inicial: hemoglobina glicada, transaminases e ácido úrico. Os demais exames de investigação de causas secundárias, como US doppler de artérias renais ou metanefrinas urinárias, devem ser solicitados conforme direcionamento da suspeita clínica<sup>9,10,22</sup>.

É recomendável a realização de ecocardiograma transtorácico em todos os pacientes pediátricos hipertensos, a fim de avaliar hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), como LOA<sup>9</sup>. Nesse sentido, a diretriz americana não menciona avaliação oftalmológica de retinopatia hipertensiva, pois tem em vista a ausência de evidência dessas alterações em estudos pediátricos, exceto em casos de hipertensão maligna ou emergência hipertensiva. Quanto à microalbuminúria, pela ausência de estudos pediátricos, essa avaliação também não é sugerida. Contudo, pela vasta evidência da correlação de microalbuminúria como um marcador de lesão renal associado à HA na população adulta, a diretriz europeia mantém a recomendação, adotando como valor normal inferior a 30 mg/g de creatinina em amostra isolada de urina, ou inferior a que 20 mcg/min em urina de 24 h<sup>23</sup>.

Hipertensão primária é o diagnóstico predominante nas crianças e adolescentes com HA, especialmente naqueles com idade acima dos 6 anos, com obesidade associada e com história familiar importante<sup>18</sup>. As consequências fisiopatológicas da obesidade, em especial do acúmulo de gordura visceral, são múltiplas e convergem para a disfunção endotelial<sup>19</sup>. Afinal, a inflamação crônica subclínica e o aumento da atividade simpática são alterações precoces e presentes na obesidade<sup>20</sup>. Além disso, essas consequências atuam em importantes vias metabólicas e em

diferentes mecanismos celulares, os quais estão sendo elucidados recentemente, incluindo o aumento da atividade simpática<sup>21</sup>.

O conjunto dessas alterações leva à disfunção endotelial e ao posterior comprometimento da estrutura vascular. Como consequência, o aumento da pressão arterial pode ser detectado em faixas etárias cada vez mais precoces. Apesar da crescente evidência dos impactos da hipertensão, da obesidade e do sedentarismo no envelhecimento vascular em pediatria e, também, com redução da complacência e com espessamento médio-intimal, a avaliação direcionada através do US doppler não é recomendada. Ainda assim, os estudos são heterogêneos, têm importantes limitações metodológicas e não há pontos de corte e normatização de condutas frente às alterações<sup>24</sup>.

Enfim, as comorbidades associadas à HA, tais como dislipidemia, alterações no metabolismo da glicose, hiperuricemia, sinais e sintomas de apneia obstrutiva do sono, também devem ser avaliadas, investigadas e adequadamente tratadas<sup>25-27</sup>.

### 3. Tratamento

#### 3.1. Alvo terapêutico

O objetivo do tratamento é alcançar PA abaixo do percentil 90 para sexo, idade e estatura do paciente, e, no caso de maiores de 13 anos, abaixo de 130/80<sup>9,10</sup>. Além disso, para pacientes renais crônicos com proteinúria, o alvo da PA é ainda mais rigoroso, abaixo do percentil 50, pela evidência de que tal medida reduz a progressão da doença renal<sup>28</sup>. Para os renais crônicos sem proteinúria, o alvo da PA é abaixo do percentil 75<sup>23</sup>.

#### 3.2. Modificações no estilo de vida e tratamentos adjuvantes

A abordagem terapêutica inicial, comum a todos os pacientes com evidência de HA, é baseada em medidas não farmacológicas. Nesse caso, estimula-se o paciente e sua família a modificarem os hábitos de vida não saudáveis, os quais contri-

buem para a manutenção da PA elevada e incremento do risco cardiovascular.

Mudanças nos hábitos alimentares são fundamentais, tanto para pacientes com sobrepeso e obesidade quanto para aqueles com peso normal mas com hipertensão. A evidência científica, de que intervenções dietéticas reduzem a PA, são robustas, especialmente na redução do consumo de sal<sup>29,30</sup>. A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), a mais recomendada, consiste em, além do sódio, reduzir: gorduras totais e saturadas, carne vermelha, açúcares, leite e derivados. Além do estímulo à ingesta adequada de: potássio, magnésio, cálcio, proteínas e fibras, com ênfase nas frutas, verduras, grãos, peixe, aves e castanhas<sup>31</sup>. As modificações alimentares realizadas na infância, além de reduzirem a PA, têm se mostrado eficazes na manutenção desses bons hábitos na idade adulta<sup>32</sup>.

O segundo pilar do tratamento não medicamentoso para HA é constituído pela redução do sedentarismo, com limitação do tempo de televisão, de videogame e estímulo à prática de atividades físicas. Uma revisão de nove estudos em que a intervenção consistiu no aumento da prática de atividade física para as crianças e adolescentes, avaliando os impactos na PA, sugere 40 min de atividade física, de intensidade moderada a vigorosa, pelo menos de três a cinco vezes por semana<sup>33</sup>. Estudos nacionais estimam que 60 a 80% das crianças e dos adolescentes sejam sedentários<sup>34</sup>. As recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), para aqueles entre 6 e 19 anos, são de 60 min diários de atividade física com intensidade ao menos de uma caminhada<sup>35,36</sup>.

Além disso, práticas como intervenções motivacionais, meditação, ioga e práticas de respiração, também são descritas como medidas que podem colaborar com a redução da PA.

Contudo, essas práticas não devem ser adotadas como opção terapêutica isolada<sup>37-39</sup>.

É fundamental, também, a abordagem familiar em seus hábitos e a ênfase de que, globalmente, são esses que devem ser modificados. Isso significa que a responsabilidade não é somente do paciente, mas, sim, de toda a sua família, corroborando para que essas medidas sejam sustentadas ao longo do tempo. Outras medidas que também devem ser orientadas são: limitação do consumo de cafeína e a não utilização de álcool e cigarro.

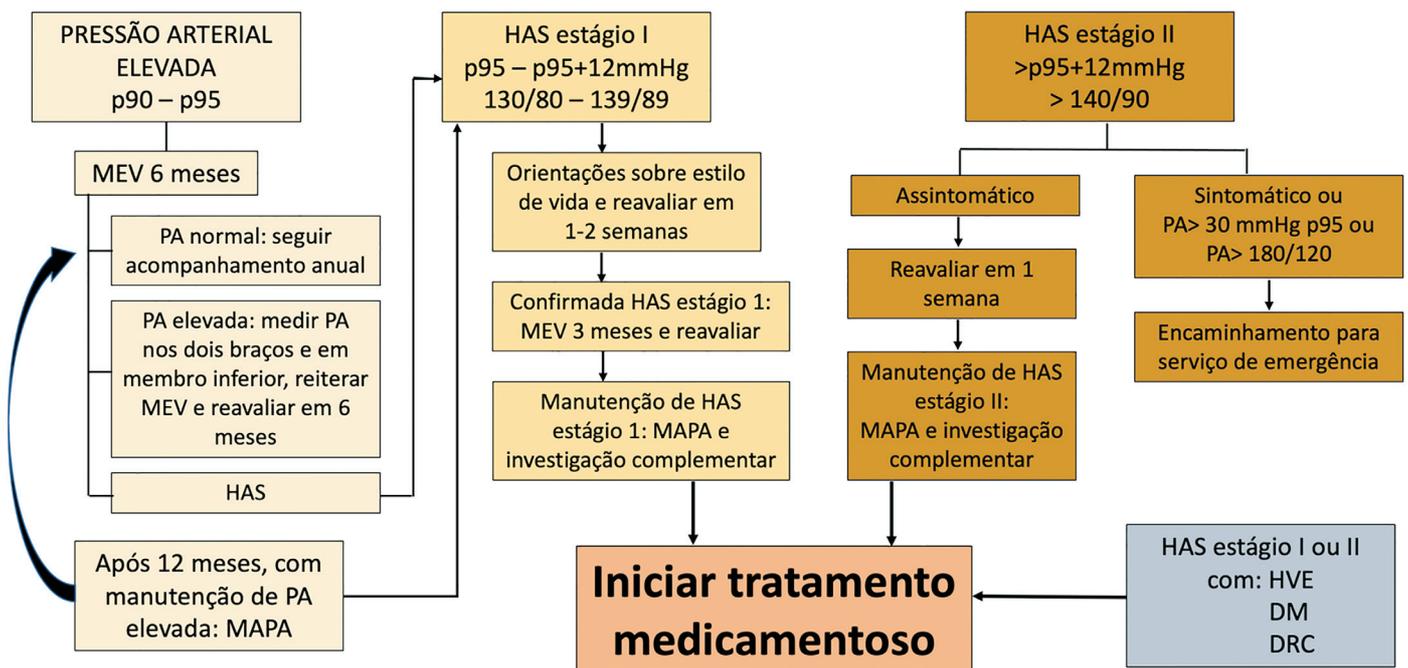
### 3.3. Tratamento medicamentoso: quem, quando e com quais medicações

Devem iniciar com medicamentos anti-hipertensivos os pacientes: que se mantêm hipertensos após 3 a 6 meses de tratamento não farmacológico, hipertensos estágio II ao diagnóstico, sem fator etiológico modificável (como a obesidade), com presença de LOA, bem como portadores de doença renal crônica e portadores de diabetes ou hipertensão sintomática<sup>9,10,23</sup>. A Fig. 1 apresenta a abordagem inicial de acordo com a severidade da HA.

A escolha da medicação deve levar em consideração: a etiologia da hipertensão, as contraindicações, os potenciais efeitos colaterais e a disponibilidade da medicação. A primeira linha de tratamento para HA em crianças e adolescentes consiste em: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), bloqueadores de canal de cálcio (BCC) e diuréticos tiazídicos. Exceto na presença de contraindicações, IECA ou BRA são, habitualmente, a primeira escolha, especialmente em pacientes com proteinúria, doença renal crônica ou diabetes.

Deve-se destacar que os inibidores do SRAA têm potencial teratogênico e sua prescrição não deve ser feita em

Figura 1 - Abordagem terapêutica inicial de acordo com a severidade da HA.



adolescentes com potencial de engravidar. Os beta-bloqueadores, e demais classes de anti-hipertensivos (vasodilatadores diretos, alfa-bloqueadores, agentes de ação central e diuréticos poupadores de potássio), ficam reservados para situações específicas ou, na ausência de controle da PA, para serem utilizados após associação de pelo menos duas medicações de primeira linha<sup>9</sup>.

Considerando a fisiopatologia hiperdinâmica da hipertensão arterial em crianças e adolescentes, os betabloqueadores

poderiam ser drogas de escolha, com potencial de compor a primeira linha de tratamento. Contudo, as ressalvas quanto a sua utilização podem ser decorrentes de dois fatores: da heterogeneidade de eficácia entre os diferentes beta-bloqueadores e da carência de estudos comparativos entre classes utilizando beta-bloqueadores com melhor performance. De qualquer modo, destacam-se o Carvedilol e Metoprolol como beta-bloqueadores de escolha. A Tabela 2 apresenta os principais anti-hipertensivos de administração oral utilizados em pediatria.

Tabela 2 - Principais anti-hipertensivos de administração oral utilizados em pediatria.

Classe	Medicamento	Idade	Posologia	Comentários
IECA	Captopril	Neonatos	Inicial: 0,1 a 0,5 mg/kg/dose – 3x/dia Máx: 6 mg/kg/dia ou 450 mg/dia	Contraindicações: gestação e angioedema
	Enalapril	> 1mês	Inicial: 0,08 mg/kg/dia a 5 mg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 0,6 mg/kg/dia ou 40 mg/dia	Efeitos adversos comuns: tosse, cefaleia, tontura e astenia Efeitos adversos graves: hipercalemia, LRA, angioedema e toxicidade fetal
	Lisinopril	> 6 anos	Inicial: 0,07 mg/kg/dia – 1x ao dia Máx: 0,6 mg/kg/dia ou 40 mg/dia	
BRA II	Losartana	> 6 anos	Inicial: 0,7 mg/kg/dia a 50 mg/dia – 1x/dia Máx: 1,4 mg/kg/dia ou 100 mg/dia	Contraindicações: gestação Efeitos adversos comuns: cefaleia e tontura
	Valsartana	> 6 anos	Inicial: 1,3 mg/kg/dia a 40 mg/dia – 1x/dia Máx: 2,7 mg/kg/dia ou 160 mg/dia	Efeitos adversos graves: hipercalemia, LRA, toxicidade fetal
	Candensartana	> 1 ano	Inicial: 0,02 mg/kg/dia a 8 mg/dia – 1x/dia Máx: 0,6 mg/kg/dia ou 32 mg/dia	
	Omesartana	> 6 anos	Inicial: 10 mg/dia – 1x/dia Máx: 40 mg/dia	
BCC	Anlodipino	> 1 ano	Inicial: 0,1 a 0,3 mg/kg/dia – 1x ao dia Máx: 10 mg/dia	Efeitos adversos comuns: rubor facial, edema periférico e tontura.
	Nifedipino LP	> 1 mês	Inicial: 0,2 a 0,5 mg/kg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 3 mg/kg/dia ou 120 mg/dia	Efeitos adversos graves: angioedema
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	> 1 mês	Inicial: 1 mg/kg/dia – 1x/dia Máx: 2 mg/kg/dia ou 50 mg/dia	Contraindicações: anúria Efeitos adversos: tontura, hipocalcemia, hiponatremia, dislipidemia, pancreatite e icterícia colestática
	Clortalidona	> 1 mês	Inicial: 0,3 mg/kg/dia – 1x/dia Máx: 2 mg/kg/dia ou 50 mg/dia	
Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona	> 1 mês	Inicial: 1 mg/kg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 3,3 mg/kg/dia ou 100 mg/dia	Atenção com associação com IECA ou BRA pelo risco de hipercalemia
Beta-bloqueadores	Propranolol	Neonatos	Inicial: 1 a 2 mg/kg/dia – 2 a 3x/dia Max: 4 mg/kg/dia ou 640 md/dia	Efeitos adversos: aumento da resistência insulínica, bradiaritmias, broncoespasmo
	Carvedilol	> 3 meses	Inicial: 0,05 mg/kg/dose – 2x ao dia Máx: 1 mg/kg/dia ou 50 mg/dia	
		> 1 ano	Inicial: 0,5 a 1 mg/kg/dose – 2x ao dia Máx: 6 mg/kg/dia ou 200 mg/dia	
	Metoprolol	> 1 ano	Inicial: 0,5 a 1 mg/kg/dose – 2x ao dia Máx: 6 mg/kg/dia ou 200 mg/dia	
	Atenolol	> 2 anos	Inicial: 0,5 a 1 mg/kg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia	
Alfa agonista central	Clonidina	> 12 anos	Inicial: 2 a 5 mcg/kg/dose – 3x/dia Max: 10 mcg/kg/dose ou 0,8 mg/dose	Efeitos adversos: sonolência, bradicardia, efeito rebote sobre a HA após suspensão
Vasodilatadores	Hidralazina (oral)		Inicial: 0,7 a 1 mg/kg/dose – 4 a 6x/dia Máx: 7,5 mg/kg/dia ou 200 mg/dia	Efeitos adversos: taquicardia, edema periférico

Estudos pediátricos de longo prazo que avaliam segurança e eficácia dos anti-hipertensivos, são limitados, assim como são limitadas as evidências científicas comparando as diferentes classes de tratamento e os estudos cujos desfechos incluem risco cardiovascular. À luz do conhecimento atual, não há diferença significativa na eficácia de reduzir a PA entre as classes, havendo um aparente melhor desempenho dos IECA<sup>40-42</sup>.

Habitualmente, a terapia medicamentosa é iniciada com um agente anti-hipertensivo em dose baixa. O paciente deve ser avaliado com intervalo de duas a quatro semanas para ajustar a dose até que a PA obedeça aos alvos estabelecidos. A diretriz americana, bem como o manual de orientações do departamento de nefrologia pediátrica da SBP, recomendam monoterapia até que se atinja a dose máxima ou a presença de efeitos-colaterais<sup>9</sup>. O consenso europeu, de publicação recente, sugere combinações estratégicas de diferentes classes e em baixas doses, a fim de otimizar mecanismos de ação, principalmente em pacientes com HAS estágio II, com LOA ou causas secundárias de HA, seguindo a tendência já apresentada em diretrizes nacionais e internacionais de HA em adultos<sup>23</sup>.

#### 4. Hipertensão renovascular e renal parenquimatosa

A principal causa de HA secundária na infância são as doenças renais parenquimatosas, seguida pela hipertensão renovascular que, somadas, representam de 30 a 70% dos casos<sup>43,44</sup>.

A hipertensão por causa renal parenquimatosa tem origem em múltiplos fatores, sendo seus pilares principais as alterações de excreção de sódio e água e a redução do fluxo sanguíneo renal (com ativação do SRAA). Considera-se, neste grupo, tanto as causas de lesão renal aguda, glomerulopatias e tubulopatias, quanto a doença renal crônica, cada uma com seus próprios mecanismos fisiopatológicos<sup>45-48</sup>.

A apresentação clínica é variável. Há pacientes assintomáticos, apenas com hipertensão arterial ao exame físico. Outros podem manifestar sintomas de uremia e complicações relacionadas a doença renal crônica, (como fraqueza por anemia, ou alterações do metabolismo mineral e ósseo), sem esquecer das glomerulopatias que, a depender da etiologia, podem apresentar-se com hipertensão, edema, oligúria, hematuria, proteinúria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.

O tratamento consiste em abordagem especializada com foco no manejo da doença de base e do equilíbrio metabólico do paciente. Além do uso de anti-hipertensivos, cujo alvo é o bloqueio do SRAA e tem como ressalva a potencial piora da função renal e hipercalemia, que devem ser rigorosamente monitorizadas<sup>16</sup>. É recomendável, também, que os pacientes portadores de DRC, mesmo com PA normal em consultório, sejam avaliados com MAPA anual<sup>49</sup>.

A hipertensão renovascular é responsável por aproximadamente 5% dos casos de HA na infância e adolescência. Nos adultos, a principal causa são as lesões ateroscleróticas, porém, em pediatria, o perfil etiológico modifica-se, prevalecendo a displasia fibromuscular. Outras causas importantes são relacionadas tanto com síndromes, como na neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa, quanto à vasculites, citando-se a arterite de Takayasu. Outras etiologias menos frequentes são: compressão

extrínseca, por tumores, por exemplo, ou associadas a irradiação; cateterização prévia da artéria umbilical ou com complicação cirúrgica da anastomose vascular em pacientes transplantados<sup>50</sup>.

A suspeita clínica deve surgir em pacientes com as seguintes características: níveis bastante elevados de PA (estágio II ou com lesão em órgãos alvo); difícil controle através de duas ou mais medicações; eventualmente, sintomáticos pela hipertensão; diagnóstico de síndromes que possam estar associadas, como as previamente citadas; sinais de vasculites ou insulto vascular prévio; e, por último, queda abrupta da taxa de filtração glomerular estimada após início de bloqueadores do SRAA. Ocasionalmente, a suspeita surge em emergência hipertensiva, com crises convulsivas, acidente vascular cerebral ou sintomas de insuficiência cardíaca. No exame físico, por sua vez, pode haver sopro abdominal e, laboratorialmente, pode haver hipocalcemia e aumento da renina plasmática<sup>51</sup>.

A investigação pode ser iniciada através de ultrassonografia, com doppler de artérias renais e evidência de aumento de velocidade de pico sistólico (VPS). A sensibilidade e especificidade do teste são em torno de 63-90% e 68-95%, respectivamente. Pacientes com alta suspeição clínica podem ser submetidos a angiogramia ou angiorressonância abdominal com reconstrução vascular, ambos com sensibilidade e especificidade equivalentes. Ainda assim, o teste padrão ouro para o diagnóstico é a arteriografia. A cintilografia renal com DMSA ou MAG3, antes e após administração de inibidor da ECA, também é um método não invasivo potencial para diagnóstico, porém, na prática, seus resultados nem sempre são conclusivos, não sendo habitualmente recomendados<sup>52</sup>.

O tratamento consiste em revascularização cirúrgica ou percutânea, sendo a última considerada uma estratégia mais segura em pediatria, porém, com índices de reintervenção não negligenciáveis<sup>53</sup>. O manejo clínico da HA em situações não emergenciais pode ser realizado com BCC, beta-bloqueadores, vasodilatadores diretos ou alfa-agonistas de ação central. Os diuréticos devem ser utilizados somente em combinação com alguma das classes mencionadas, pois seu uso em monoterapia está relacionado ao aumento de renina e consequentemente da PA. Por sua vez, os bloqueadores do SRAA devem ser prescritos com parcimônia e estão contraindicados em estenose de artéria renal bilateral ou em rim único. Contudo, apesar destas ressalvas, seu uso em dose baixa tem mostrado-se seguro e eficaz, fazendo parte do arsenal terapêutico na maioria dos pacientes<sup>54,55</sup>.

#### 5. HA endócrina

As causas endócrinas são responsáveis por 0,05-6% dos casos de HA secundária. Dentre elas, destacam-se o feocromocitoma, alterações tireoidianas, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, hiperplasia adrenal congênita, distúrbios do cálcio (hipercalcemia) e algumas síndromes genéticas raras associadas à disfunção endócrina<sup>56,57</sup>.

O feocromocitoma desenvolve-se a partir de células cromafins da glândula suprarrenal ou como paragangliomas do sistema autonômico simpático, ambas extra adrenais. A apresen-

tação clínica clássica é através da tríade: hipertensão esporádica, cefaleia e sudorese. A hipertensão sustentada também pode estar presente. Outros sintomas associados são: ansiedade, rubor facial, distúrbios visuais, dor abdominal, náusea, vômitos e perda ponderal. O tumor pode ser esporádico ou ter herança genética, tais como: síndrome de von Hippel-Lindau, neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM-2) e neurofibromatose. A investigação deve ser iniciada com a pesquisa de metanefrinas plasmáticas e urinárias e complementada por exames de imagem abdominal. O tratamento cirúrgico deve ser indicado brevemente e seu manejo anestésico é desafiador, sendo indicado bloqueio alfa-adrenérgico, seguido de beta-bloqueadores<sup>58-61</sup>.

A síndrome de Cushing, também conhecida como hiperkortisolismo, tem como principal etiologia a exposição excessiva aos tratamentos com glicocorticoide ou hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), sendo que as causas de aumento da produção endógena desses hormônios são raras na infância. Clinicamente, o paciente apresenta face arredondada, rubor facial, pletora, acne, obesidade centrípeta, estrias, atrofia e fraqueza muscular, entre outras alterações. O diagnóstico e o tratamento cirúrgico precoces são fundamentais para reduzir morbimortalidade e, também, observa-se risco de manutenção de HA em crianças, a despeito do tratamento<sup>62</sup>.

O hiperaldosteronismo também pode ser causa de HÁ, com aumento da retenção hidrossalina pelo túbulo contorcido distal, associado à alcalose metabólica e à hipocalcemia. A aldosterona pode estar elevada em vigência da ativação do SRAA ou, primariamente, com os demais componentes deste sistema suprimido (hiporreninemia). Nessa circunstância, exames de imagem da glândula suprarrenal devem ser solicitados para avaliação da possibilidade de tumor. Frente à suspeição de causa endócrina para HA, investigação e tratamento devem ser realizados em centro especializado<sup>63</sup>.

## 6. HA secundária à coarctação de aorta

Causas cardiovasculares, com ênfase para coarctação de aorta (CA), também fazem parte do grupo de diagnósticos diferenciais a serem considerados em pacientes hipertensos.

A coarctação de aorta é definida por estreitamento da aorta torácica descendente, situada tipicamente na região do istmo aórtico, que corresponde ao local entre a emergência da artéria subclávia e o canal arterial<sup>64</sup>. Sua incidência estimada e um caso para cada 2500 nascimentos e corresponde de 6 a 8% dos nascidos vivos com cardiopatia congênita<sup>65</sup>.

Suas manifestações clínicas dependem da associação entre idade de apresentação, gravidade do estreitamento e malformações que podem estar associadas, podendo variar entre pacientes assintomáticos, aqueles com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aqueles com insuficiência cardíaca no período neonatal após o fechamento do ducto arterial<sup>66</sup>. Se a diferença da oximetria de pulso entre o membro superior direito e os membros inferiores for > 3%, há alta especificidade para o diagnóstico. A presença de gradiente de PA entre os membros superiores e os inferiores, ou entre o membro superior direito e os demais membros, e a diminuição dos pulsos femorais também são sinais sugestivos de CA<sup>67</sup>.

O diagnóstico é confirmado pelo ecocardiograma transtorácico com mapeamento de fluxo em cores e Doppler, podendo ser complementado com angiogramografia de aorta e antirressonância magnética. E sua abordagem terapêutica pode ser cirúrgica ou percutânea<sup>68,69</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipertensão vão além dos fatores mecânicos relacionados ao estreitamento, com hipoperfusão renal e consequente ativação do SRAA. A CA é considerada uma aortopatia difusa, demonstrada por achados histopatológicos, disfunção endotelial, redução da complacência com alterações relacionadas à expressão de colágeno e inflamação sistêmica (mesmo após seu reparo)<sup>70,71</sup>. A avaliação da função endotelial após o tratamento percutâneo, evidencia a manutenção de parâmetros de disfunção endotelial, tal como a resposta prejudicada ao nitrato, aumento tanto da VOP e da espessura mediointimal<sup>72</sup>. Há, também, aumento da pressão arterial central pela redução da distensibilidade da aorta, além do aumento da circulação de moléculas próinflamatórias envolvidas na aterosclerose<sup>73</sup>.

Em seguimento a longo prazo, a HAS tem sido reportada em até 68% dos pacientes com CA corrigida. Conforme mencionado, seus mecanismos fisiopatológicos são variáveis e envolvem fatores mecânicos, inflamatórios e relacionados tanto à sensibilidade quanto a expressão de barorreceptores. Apesar desse conhecimento, ainda existem lacunas importantes que são referentes à resposta anormal da PA a longo prazo; ao seu manejo clínico; aos alvos de tratamento, e ao melhor esquema anti-hipertensivo<sup>74</sup>. Esses desafios no manejo a longo prazo refletem-se em menor sobrevida dos pacientes em relação à população geral, com óbitos relacionados: às complicações cardiovasculares; à HAS; à doença aterosclerótica; à insuficiência cardíaca e ao acidente vascular cerebral precoce<sup>75</sup>.

O tratamento anti-hipertensivo de escolha antes da abordagem cirúrgica ou percutânea da CA consiste em beta-bloqueadores. Para os pacientes que se mantêm hipertensos após o reparo com sucesso, não há consenso quanto a uma primeira linha de tratamento e, por isso, seu manejo pode ser bastante desafiador. Ainda assim, as classes mais comumente empregadas são IECA e beta-bloqueadores<sup>76,77</sup>. Estudo em pacientes de 6 a 20 anos comparou enalapril com atenolol e evidenciou que ambos são eficientes em reduzir a PA, com boa tolerabilidade, todavia, somente o primeiro apresentou impacto significativo sobre minimizar HVE após um ano de seguimento<sup>78</sup>.

## 7. Hipertensão resistente

Hipertensão resistente é definida como persistência da PA elevada, a despeito do tratamento com associação de três diferentes classes de anti-hipertensivos (todas com doses otimizadas), sendo uma delas um diurético tiazídico. Recomenda-se reavaliar a adesão do paciente ao tratamento, revisar possíveis causas secundárias e, se necessário, ampliar a investigação, reiterando medidas dietéticas de restrição de sódio e suspendendo possíveis drogas com potencial de aumentar a PA<sup>79</sup>.

Frente à confirmação de hipertensão resistente, deve-se proceder com a otimização do esquema terapêutico, conforme a necessidade. Nesse caso, a sugestão é de que os antagonistas do

receptor da aldosterona (como a espirolactona) são a melhor escolha para esta situação, atuando no manejo da hipervolemia e do possível hiperaldosteronismo, que é frequente em adultos com hipertensão resistente. Todavia, não há nenhum estudo pediátrico que compare opções terapêuticas para hipertensão resistente em pediatria<sup>80-82</sup>.

## 8. Conclusão

HA é uma condição clínica que vem aumentando de forma importante, principalmente entre crianças e adolescentes obesos. Ela está frequentemente associada à comorbidades que vêm sendo sistematicamente negligenciadas. Métodos acurados para o diagnóstico de HA, como a MAPA, têm crescente aplicabilidade em pediatria, em especial nas populações específicas, tais como: obesos, renais crônicos, diabéticos e pacientes com transplante de órgão sólido. Assim, nesses pacientes, a MAPA deve ser indicada mesmo quando a PA está normal no consultório.

O tratamento da HAS é baseado sempre nas modificações do estilo de vida e, quando necessário, na prescrição de medicações anti-hipertensivas. Há, também, necessidade de uma abordagem ampla e familiar sobre as intervenções dietéticas e sobre seu impacto nos hábitos futuros dos pacientes.

Por fim, ainda existem importantes lacunas no conhecimento dessa vasta área de atuação, tanto relacionadas ao diagnóstico quanto aos mecanismos fisiopatológicos e seu manejo clínico, com a carência de estudo que valide valores obtidos por diferentes métodos de aferição da PA em crianças com lesão de órgãos alvo ou que compare efeitos benéficos de diferentes classes e associações de anti-hipertensivos com desfechos intermediários.

## References

- Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S, et al. Childhood to Early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2015;66(6):1108-15.
- Matossian D. Pediatric hypertension. *Pediatr Ann*. 2018;47(12):e499-e503.
- Bell CS, Samuel JP, Samuels JA. Prevalence of hypertension in children. *Hypertension*. 2019;73(1):148-52.
- Heleno P, Emerick L, Mourão N, Pereira D, Santos I, Oliveira AS, et al. Systemic arterial hypertension, blood pressure levels and associated factors in schoolchildren. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(10):869-75.
- Pinto SL, Silva RC, Priore SE, Assis AM, Pinto EJ. Prevalência de pré-hipertensão e de hipertensão arterial e avaliação de fatores associados em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(6):1065-75.
- Guzman-Limon M, Samuels J. Pediatric hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):45-57.
- Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood obesity: causes, consequences, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):821-40.
- Araujo-Moura K, Souza LG, Mello GL, De Moraes ACF. Blood pressure measurement in pediatric population: comparison between automated oscillometric devices and mercury sphygmomanometers-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):9-22.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
- Bresolin NL, Sylvestre LC, Kaufman A, Uhlmann A, Garcia CD, Andrade OVB, et al. Departamento Científico de Nefrologia SBP. Manual de orientação: hipertensão arterial na infância e adolescência. 1<sup>st</sup> ed. 2019.
- Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116-35.
- Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, Baker-Smith C, Daniels SR, Hayman LL, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: 2022 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(7):e114-e124.
- Rujirakan P, Siwarom S, Paksi W, Wecharak A, Phoonlapdacha P, Pirojsakul K. Masked hypertension and correlation between body composition and nighttime blood pressure parameters in children and adolescents with obesity. *Blood Press Monit*. 2021;26(6):419-25.
- Homhuan W, Poomthavorn P, Paksi W, Khlairit P, Nongnuch A, Pirojsakul K. Masked hypertension and its associations with glycemic variability metrics in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):379-86.
- Hamdani G, Nehus EJ, Hooper DK, Mitsnefes MM. Masked hypertension and allograft function in pediatric and young adults kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2016;20(8):1026-31.
- Gallibois CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:205-13.
- Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012-21.
- Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, et al. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(3):441-7.
- Hussid MF, Cepeda FX, Jordão CP, Lopes-Vicente RRP, Virmondos L, Katayama KY, et al. Visceral obesity and high systolic blood pressure as the substrate of endothelial dysfunction in obese adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):795-803.
- Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:40.
- Motta E, Motta J, Souza LN, Vieira BB, Delle H, Consolim-Colombo FM, Egan BM, et al. Acute physical and mental stress resulted in an increase in fatty acids, norepinephrine, and hemodynamic changes in normal individuals: a possible pathophysiological mechanism for hypertension-pilot study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(4):888-94.
- Koch V, Bombig MTN, Consolim-Colombo FM. Hipertensão arterial na criança e no adolescente. In: Consolim-Colombo FM, Saraiva JFK, Izar COM, ed. *Tratado de Cardiologia da SOCESP*. Barueri: Manole; 2019. p.555-60.

23. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, et al. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J*. 2022;43(35):3290-301.
24. Köchli S, Endes K, Steiner R, Engler L, Infanger D, Schmidt-Trucksäss A, et al. Obesity, high blood pressure, and physical activity determine vascular phenotype in young children. *Hypertension*. 2019;73(1):153-61.
25. Fernandez-Mendoza J, He F, Calhoun SL, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Association of pediatric obstructive sleep apnea with elevated blood pressure and orthostatic hypertension in adolescence. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1144-51.
26. Liao CC, Su TC, Chien KL, Wang JK, Chiang CC, Lin CC, et al. Elevated blood pressure, obesity, and hyperlipidemia. *J Pediatr*. 2009;155(1):79-83.
27. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583-94.
28. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1639-50.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
30. Yuan WL, Kakinami L, Gray-Donald K, Czernichow S, Lambert M, Paradis G. Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(7):936-41.
31. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev*. 2006; S53-6
32. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi F. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) dietary pattern is associated with reduced incidence of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;174:178-84.
33. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):139-49.
34. Cureau FV, da Silva TL, Bloch KV, Fujimori E, Belfort DE, de Carvalho KMB, et al. ERICA: inatividade física no lazer em adolescentes brasileiros. *Rev. Saúde Pùb*. 2016;50(suppl.1):4s.
35. Grupo de Trabalho em Atividade Física. SBP. Manual de orientação: Promoção da Atividade Física na Infância e Adolescência. 2017.
36. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17-years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):141.
37. Gregoski MJ, Barnes VA, Tingen MS, Harshfield GA, Treiber FA. Breathing awareness meditation and lifeskills training programs influence upon ambulatory blood pressure and sodium excretion among African American adolescents. *J Adolesc Health*. 2011;48(1):59-64.
38. Sieverdes JC, Mueller M, Gregoski MJ, Brunner-Jackson B, McQuade L, Matthews C, et al. Effects of Hatha yoga on blood pressure, salivary  $\alpha$ -amylase, and cortisol function among normotensive and prehypertensive youth. *J Altern Complement Med*. 2014;20(4):241-50.
39. Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):310-6.
40. Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO, Simonetti GD, Schmidtko J, Edefonti A, et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int*. 2003;64(4):1450-54.
41. Burrello J, Erhardt EM, Saint-Hilary G, Veglio F, Rabbia F, Mulatero P, et al. Pharmacological treatment of arterial hypertension in children and adolescents: a network meta-analysis. *Hypertension*. 2018;72(2):306-13.
42. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh R. Pharmacological interventions for hypertension in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD008117.
43. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):73-80.
44. Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):820-27.
45. Farnham SB, Adams MC, Brock JW 3rd, Pope JC 4th. Pediatric urological causes of hypertension. *J Urol*. 2005;173(3):697-704.
46. Gerstle K, Hashmat S, Clardy C, Hageman JR. Pediatric hypertension and end-stage renal disease. *Pediatr Ann*. 2020;49(6):e258-e261.
47. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: effects on blood pressure. *Semin Nephrol*. 2006;26(6):422-33.
48. Keshri S, Sharma S, Agrawal N, Bansal S, Guilliani BP, Aggrawal KC. Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):1157-62.
49. Halbach S. Practical application of ABPM in the pediatric nephrology clinic. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(11):2067-76.
50. Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren CA, Marks SD, et al. Renovascular hypertension in children. *Lancet*. 2008;371(9622):1453-63.
51. Villegas L, Cahill AM, Meyers K. Pediatric renovascular hypertension: manifestations and management. *Indian Pediatr*. 2020;57(5):443-51.
52. de Oliveira Campos JL, Bitencourt L, Pedrosa AL, Silva DF, Lin FJJ, de Oliveira Dias LT, et al. Renovascular hypertension in pediatric patients: update on diagnosis and management. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(12):3853-68.
53. Alexander A, Richmond L, Geary D, Salle JL, Amaral J, Connolly B. Outcomes of percutaneous transluminal angioplasty for pediatric renovascular hypertension. *J Pediatr Surg*. 2015;52(3):395-99.
54. Lee Y, Lim YS, Lee ST, Cho H. Pediatric renovascular hypertension: Treatment outcome according to underlying disease. *Pediatr Int*. 2018;60(3):264-69.
55. Chung H, Lee JH, Park E, Hyun H, Ahn YH, Jae HJ, et al. Long-term outcomes of pediatric renovascular hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(3):617-27.
56. Bhavani N. Pediatric endocrine hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 4(Suppl4):S361-6.
57. Kotanidou EP, Giza S, Tsinopoulou VR, Vogiatzi M, Galli-Tsinopoulou A. Diagnosis and management of endocrine hypertension in children and adolescents. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5591-608.
58. Iglesias P, Santacruz E, García-Sancho P, Marengo AP, Guerrero-Pérez F, Pian H, et al. Pheochromocytoma: a three-decade clinical experience in a multicenter study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(1):18-25.
59. Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia [Adrenal tumours in childhood]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(3):187.e1-187.e16.

60. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma. Characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:295-311.
61. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29.
62. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in pediatrics: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):451-62.
63. Chemaitilly W, Wilson RC, New MI. Hypertension and adrenal disorders. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(6):498-504.
64. Kim YY, Andrade L, Cook SC. Aortic coarctation. *Cardiol Clin*. 2020;38(3):337-51.
65. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890-900.
66. Hoffman JI. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(4):252-55.
67. Mawson IE, Babu PL, Simpson JM, Fox GF. Pulse oximetry findings in newborns with antenatally diagnosed congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):683-89.
68. Darabian S, Zeb I, Rezaeian P, Razipour A, Budoff M. Use of noninvasive imaging in the evaluation of coarctation of aorta. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(1):75-8.
69. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J*. 2011;18(5):487-95.
70. Jimenez M, Daret D, Choussat A, Bonnet J. Immunohistological and ultrastructural analysis of the intimal thickening in coarctation of human aorta. *Cardiovasc Res*. 1999;41(3):737-45.
71. Kowalski R, Lee MGY, Doyle LW, Cheong JLY, Smolich JJ, d'Udekem Y, et al. Reduced aortic distensibility is associated with higher aorto-carotid wave transmission and central aortic systolic pressure in young adults after coarctation repair. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011411.
72. Jesus CA, Assef JE, Pedra SR, Ferreira WP, Davoglio TA, Petisco AC, et al. Serial assessment of arterial structure and function in patients with coarctation of the aorta undergoing stenting. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(5):729-39.
73. Brili S, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Antoniadis C, Hatzis G, Bakogiannis C, et al. Effects of atorvastatin on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young subjects with successfully repaired coarctation of aorta. *Heart*. 2012;98(4):325-9.
74. Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation - a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2456-61.
75. Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Hagler DJ, Schaff HV. Late outcomes of reintervention on the descending aorta after repair of aortic coarctation. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S81-4.
76. Moltzer E, Mattace-Raso FUS, Karamermer Y, Boersma E, Webb GD, Simoons ML, et al. Comparison of candesartan versus metoprolol for treatment of systemic hypertension after repaired aortic coarctation. *Am J Cardiol*. 2010;105:217-22.
77. Giordano U, Cifra B, Giannico S, Turchetta A, Calzolari A. Mid-term results, and therapeutic management, for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic coarctation. *Cardiol Young*. 2009;19:451-55.
78. Di Salvo G, Castaldi B, Gala S, Baldini L, Del Gaizo F, D'Aiello FA, et al. Atenolol vs enalapril in young hypertensive patients after successful repair of aortic coarctation. *J Hum Hypertens*. 2016;30(6):363-7.
79. Macumber I, Flynn JT. Does treatment-resistant hypertension exist in children? A review of the evidence. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(6):969-76.
80. White WB, Turner JR, Sica DA, Bisognano JD, Calhoun DA, Townsend RR, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., October 10th 2013. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10):743-57.
81. Narayan H, Webb DJ. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(5):34.
82. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.



*Hipertensão*. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0

Artigo

## Tratamento da hipertensão arterial em pacientes com síndrome coronariana crônica

Caio Menezes Machado de Mendonça<sup>1</sup>, Luís Henrique Wolff Gowdak<sup>1,#</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Resumo.** A hipertensão arterial é uma condição prevalente na população geral e está relacionada às alterações estruturais e lesão dos órgãos-alvo, podendo acometer coração, sistema nervoso central, rins e leitos vasculares, bem como causar doença arterial coronariana. Uma recente metanálise confirmou o impacto do controle da pressão arterial sobre a ocorrência de doença coronariana, com uma redução de 17% do risco de coronariopatia para cada 10 mmHg de diminuição da pressão arterial sistólica. O tratamento farmacológico deve privilegiar os anti-hipertensivos que comprovadamente reduzem o risco de eventos cardiovasculares. Assim, bloqueadores do sistema renina angiotensina (IECA e, em caso de intolerância, BRA), associados aos betabloqueadores e aplicados em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, constituem a primeira opção. Em pacientes com angina (ou equivalentes), recomendam-se os betabloqueadores e/ou antagonistas dos canais de cálcio.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial, síndrome coronariana crônica, angina, tratamento.

Recebido em 15 de Setembro de 2022; Aceito em 19 de Outubro de 2022.

## Treatment of arterial hypertension in patients with chronic coronary syndrome

**Abstract.** Hypertension is a prevalent condition in the general population and is related to structural changes and target organ damage, which can affect the heart, central nervous system, kidneys, and vascular beds, as well as cause coronary artery disease. A recent meta-analysis confirmed the impact of blood pressure control on coronary heart disease, with a 17% reduction in the risk of coronary heart disease for every 10 mmHg decrease in systolic blood pressure. Pharmacological treatment should favor antihypertensive drugs that reduce the risk of cardiovascular events. Thus, renin-angiotensin system blockers (ACE inhibitors and, in case of intolerance, ARBs), associated with beta-blockers and applied in patients with a recent history of myocardial infarction or heart failure with reduced ejection fraction are the first option. In patients with angina (or equivalent), beta-blockers and/or calcium channel antagonists are recommended.

**Keywords:** hypertension, chronic coronary syndrome, angina, treatment.

### 1. Introdução

A hipertensão arterial (HAS) é condição clínica muito prevalente na população geral e relaciona-se com alterações estruturais e lesão de órgãos-alvo, podendo acometer coração, sistema nervoso central, rins e leitos vasculares, assim como causar doença arterial coronariana aterosclerótica<sup>1</sup>. No estudo INTERHEART, por exemplo, a HAS foi responsável por cerca de 25% do risco de infarto do miocárdio atribuível à população<sup>2</sup>.

A relação entre pressão arterial, eventos cardiovasculares e doença renal é contínua, tornando a distinção entre normotensão e hipertensão arterial, que é baseada em valores de corte da pressão arterial, um tanto arbitrária<sup>3</sup>. Diversos estudos observacionais, ou de intervenção, realizados nas últimas décadas, sedimentaram inequivocadamente os benefícios da redução dos níveis elevados de pressão arterial sobre desfechos cerebrovasculares, cardiovasculares e renais<sup>4</sup>. Uma recente metanálise confirmou o impacto do controle da pressão arterial sobre a ocorrência de doença

#Autor de correspondência. E-mail: luis.gowdak@incor.usp.br.

coronariana, estimando uma redução de 17% do risco de coronariopatia para cada 10 mmHg de diminuição da pressão arterial sistólica (PAS)<sup>3</sup>.

As diretrizes nacionais<sup>5</sup> e internacionais<sup>6</sup> de hipertensão arterial definem como alvo terapêutico a pressão arterial sistólica de consultório entre 120 e 130 mmHg e diastólica entre 70 e 80 mmHg em pacientes com síndrome coronariana crônica (SCC). Ainda mais, deve-se relacionar o efeito de “curva em J” com a possível precipitação de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de doença coronariana obstrutiva por redução excessiva da pressão arterial, sobretudo diastólica<sup>7,8</sup>.

Uma vez confirmado o diagnóstico de hipertensão arterial e procedida a avaliação de lesão de órgãos-alvo em pacientes com SCC, além de definida a meta terapêutica, procede-se à proposta de estratégia terapêutica não-farmacológica e farmacológica. Dentre as opções terapêuticas para o controle pressórico em pacientes hipertensos com síndrome coronariana crônica, dá-se preferência aos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e betabloqueadores (BB), não se descartando o uso de bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e demais classes, sempre se levando em conta a presença de comorbidades e a apresentação clínica dos pacientes.

## 2. Anti-hipertensivos de uso preferencial em pacientes com SCC

### 2.1. Inibidores do sistema renina-angiotensina

Os inibidores do SRAA, em especial os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), foram estudados em pacientes com SCC na ausência de disfunção ventricular esquerda e, então, se relacionaram à redução do risco de mortalidade por todas as causas: morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular encefálico (AVE)<sup>9-11</sup>. Uma metanálise, publicada em 2017, incluiu 24 estudos e 198.275 pacientes/ano de acompanhamento e confirmou o benefício prognóstico de IECA quando comparados com placebo, mas sem diferença estatística significativa quando comparado com os controladores ativos<sup>12</sup>. Atualmente, esta classe farmacológica é reconhecida nas diretrizes como modificadora da história natural da doença coronariana, de forma similar aos antiagregantes plaquetários e às estatinas. Em pacientes pós-infarto do miocárdio, os inibidores do SRAA demonstraram efeito benéfico na redução de desfechos cardiovasculares<sup>13</sup>.

### 2.2. Betabloqueadores

De maneira similar, em pacientes hipertensos com antecedente de infarto do miocárdio recente ou com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção reduzida), os betabloqueadores têm indicação preferencial por promoverem redução do risco de eventos<sup>14-17</sup>. Mais ainda, devem ser usados naqueles indivíduos com frequência cardíaca elevada e sintomas anginosos para controle ótimo da angina e para o aumento da tolerância aos esforços, ainda que doses máximas possam não ser atingidas por baixa tolerabilidade<sup>18</sup>. Alguns estudos observacionais e metanálises, no entanto, têm questionado o benefício a longo prazo (acima de 1 ano) do uso de betabloqueadores em pacientes com

infarto prévio à luz de estratégias contemporâneas bastante eficazes de prevenção secundária<sup>19-22</sup>.

A titulação da dose dos betabloqueadores deve ser realizada objetivando uma frequência cardíaca de repouso entre 55 e 60 bpm<sup>23</sup>.

### 2.3. Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio podem ser utilizados em pacientes hipertensos com SCC, ou quando a estratégia inicial baseada no bloqueio do SRAA não for eficaz, ou para controle sintomático em pacientes já em uso de betabloqueadores (ou, ainda, contraindicações ou baixa tolerabilidade àquelles). Nesta última condição, os antagonistas de cálcio não-dihidropiridínicos têm capacidade cronotrópica negativa pronunciada por lentificação na condução atrioventricular, sendo excelentes medicações para controle de frequência cardíaca e, por conseguinte, de angina<sup>24-26</sup>. É sabida sua contraindicação de uso em pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda (FEVE < 40%).

Os antagonistas de cálcio dihidropiridínicos possuem ótima eficácia antianginosa e anti-hipertensiva e constituem opções seguras e eficazes no tratamento da hipertensão em pacientes com SCC, independentemente da presença de sintomas ou da frequência cardíaca. No entanto, não há impacto prognóstico em sua utilização, na qual, como demonstrado no estudo ACTION<sup>27</sup>, o nifedipino de ação prolongada, associado ao tratamento convencional de angina, não demonstrou melhora da sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores, ainda que eficaz para controle anginoso.

Por último, para controle sintomático, a associação de betabloqueadores aos antagonistas dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil ou diltiazem) é desaconselhada, vistos os potenciais efeitos colaterais de bradicardia excessiva ou bloqueio atrioventricular.

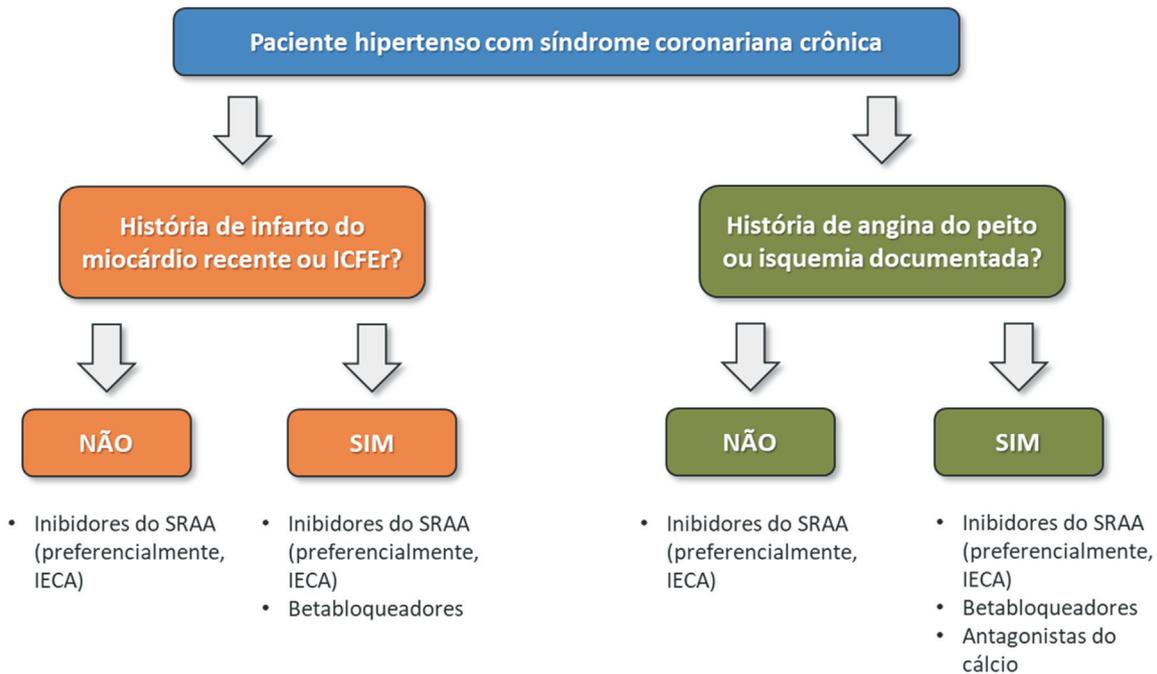
## 3. Escolhendo o esquema anti-hipertensivo ideal em pacientes com SCC

Na escolha da melhor estratégia terapêutica anti-hipertensiva em pacientes com SCC, algumas premissas fundamentais devem ser consideradas:

- Anti-hipertensivos, que comprovadamente reduzem o risco de eventos cardiovasculares nesta população, devem ser usados preferencialmente. Assim, o uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina (IECA e, em caso de intolerância, BRA) associados aos betabloqueadores em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida constituem a primeira opção.
- Em pacientes sintomáticos (angina ou equivalentes), recomendam-se os betabloqueadores e/ou antagonistas dos canais de cálcio.
- Cabe salientar que, a exemplo da população geral, não se recomenda o uso combinado de inibidores da ECA a BRAs.

A Figura 1 mostra de forma estruturada o esquema terapêutico anti-hipertensivo preferencial em pacientes com SCC.

Figura 1 - Esquema proposto para a escolha da estratégia terapêutica em pacientes hipertensos e com SCC em função de comorbidades ou sintomas.



Após o uso dos agentes preferenciais para melhora do prognóstico ou controle de sintomas, se a pressão arterial ainda não estiver na meta preconizada, outros agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados conforme as recomendações para a população geral.

#### 4. Conclusão

A hipertensão arterial é fator de risco prevalente em pacientes com síndrome coronariana crônica e seu tratamento deve incluir medidas não-farmacológicas e farmacológicas. No tratamento farmacológico, devem ser priorizadas estratégias com impacto prognóstico complementadas por aquelas que, além do controle pressórico, também oferecem melhora dos sintomas. A presença de disfunção ventricular esquerda (ICFEr) e a história de infarto do miocárdio recente devem ser avaliadas. A atenção à estratégia anti-hipertensiva nessa população deve resultar na redução do risco de eventos cardiovasculares e melhora da qualidade de vida por redução da angina, que são os objetivos maiores no tratamento dessa população.

#### Referências

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular

disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.

4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-95.
5. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC scientific document group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
7. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142-52.
8. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389(10085):2226-37.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
10. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
11. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, et al. HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation*. 2003;107(9):1284-90.

12. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2017;356:j4.
13. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
14. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al.  $\beta$ -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):872-81.
15. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, et al.  $\beta$ -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):247-52.
16. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol or metoprolol European trial investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):7-13.
17. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies - CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J*. 2002;143(2):301-7.
18. Foley M, Rajkumar CA, Shun-Shin M, Ganesanathan S, Seligman H, Howard J, et al. Achieving optimal medical therapy: insights from the ORBITA trial. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017381.
19. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral  $\beta$ -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12-20.
20. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, et al.  $\beta$  blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4801.
21. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with  $\beta$ -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127(10):939-53.
22. Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):546-54.
23. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26(10):967-74.
24. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(4):357-65.
25. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):301-8.
26. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805-16.
27. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Coronary disease trial investigating outcome with nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9437):849-57.



*Hipertensão*. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0

Artigo

## Abordagem nutricional no hipertenso com doença renal crônica

Maria Inês Barreto Silva<sup>1,2,3</sup>, Márcia Regina Simas Torres Klein<sup>1,#</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição, Departamento de Nutrição Aplicada, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Escola de Nutrição, Departamento de Nutrição Aplicada, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>University of Alberta, Food and Nutritional Science, Department of Agricultural, Division of Human Nutrition, Human Nutrition Research Unit, Edmonton, Alberta, Canada.

**Resumo.** A importância da nutrição na prevenção e tratamento da hipertensão e da doença renal crônica (DRC) tem sido consistentemente relatada na literatura. Entre os benefícios da melhora dos hábitos alimentares estão o controle dos níveis pressóricos e do equilíbrio ácido-base, a redução da proteinúria e a retenção de toxinas urêmicas. O aconselhamento nutricional individualizado de pacientes com hipertensão e DRC é recomendado e deve levar em consideração diversos aspectos, incluindo a adequação do estado nutricional. Nesse contexto, a frequência de obesidade e sarcopenia vem aumentando conforme reportado em estudos avaliando pacientes com DRC. Assim, essas condições podem representar um desafio adicional para a abordagem terapêutica nutricional. Nesta revisão, serão abordados aspectos nutricionais relacionados à DRC na fase não dependente de diálise, com foco especial na obesidade e sarcopenia.

**Palavras-chave:** hipertensão, doença renal crônica, nutrição, obesidade; sarcopenia.

Recebido em 29 de Outubro de 2022; Aceito em 3 de Novembro de 2022.

## Nutrition treatment in hypertensive patients with chronic kidney disease

**Abstract.** The importance of nutrition on prevention and treatment of hypertension and chronic kidney disease (CKD) has been consistently reported in literature. Among the benefits of a healthy eating profile, for patients with hypertension and CKD, are the control of blood pressure levels and acid-base balance, and the reduction of proteinuria and uremic toxins retention. The individualized nutritional counseling of these patients should take into account the control of specific nutrients consumption and the adequacy of nutritional status. In this regard, the frequency of obesity and sarcopenia are increasing according to studies evaluating patients with CKD. Thus, these nutritional disturbances may represent an additional challenge for dietetic therapeutic approach. In this review, nutritional aspects related to CKD in the non-dialysis-dependent phase will be addressed, with a special focus on obesity and sarcopenia.

**Keywords:** hypertension, chronic kidney disease, nutrition, obesity, sarcopenia.

### 1. Introdução

Evidências consistentes reportadas na literatura indicam o importante papel da nutrição tanto na prevenção quanto no tratamento da hipertensão. As modificações dietéticas que comprovadamente reduzem a pressão arterial (PA) incluem redução na

ingestão de sódio, perda ponderal (entre os indivíduos com sobrepeso ou obesidade), aumento na ingestão de potássio, moderação no consumo de álcool entre aqueles que ingerem bebida alcoólica e adoção de um padrão alimentar saudável como o da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Outros fatores relacionados com a alimentação também

# Autor de correspondência. E-mail: marciarsimas@gmail.com.

podem interferir na PA e seus efeitos têm sido alvo de pesquisas recentes<sup>1,2</sup>.

Na abordagem nutricional de pacientes com hipertensão é necessário considerar não só os componentes da dieta capazes de interferir nos níveis de PA, deve-se, também, avaliar o quadro clínico global, verificando a possível existência de outras doenças ou condições que indiquem a necessidade de modificações adicionais na ingestão alimentar. A hipertensão é um dos principais fatores de risco para a doença renal crônica (DRC)<sup>3</sup>, que pode estar presente em uma parcela considerável dos pacientes com hipertensão. A terapia nutricional recomendada para pacientes com DRC é complexa e inclui modificações na ingestão de componentes da dieta<sup>4,5</sup>, apresentando alguns aspectos semelhantes aos recomendados para a hipertensão e outros divergentes. Por exemplo, a redução na ingestão de sódio e a adoção de um padrão alimentar saudável são recomendados tanto na hipertensão quanto na DRC. No entanto, em alguns pacientes com DRC, o controle na ingestão de potássio pode ser necessário. A adequação do estado nutricional é outro importante aspecto recomendado tanto para pacientes com hipertensão quanto com DRC. Nesse contexto, a obesidade é uma condição frequentemente observada na hipertensão e na DRC, enquanto a sarcopenia pode ser encontrada principalmente nos pacientes com DRC e essas duas condições merecem um acompanhamento nutricional apropriado<sup>6</sup>. Portanto, a possível presença de DRC em hipertensos deve sempre ser avaliada para que a abordagem nutricional adequada seja implementada. Nesta revisão serão abordados os aspectos relativos à nutrição para DRC na fase não dependente de diálise (DRC-NDD), com foco especial na obesidade e na sarcopenia, visando contribuir com a terapia nutricional adequada para pessoas com hipertensão e DRC.

## 2. Doença renal crônica

A DRC é uma condição progressiva definida pela presença, durante período  $\geq 3$  meses, de marcadores de lesão renal (ex.: albuminúria, hematuria ou anormalidades detectadas por exames de imagem) ou pela diminuição da função renal com taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>3,7</sup>. A prevalência global de DRC em todas as idades aumentou 29,3% entre 1990 e 2017, com uma prevalência global em 2017 de 9,1% (697,5 milhões de casos)<sup>8</sup>. As causas globais mais comuns de DRC são diabetes tipo 2 e hipertensão<sup>9,10</sup>. O sobrepeso e a obesidade são preditores da incidência de DRC e progressão para doença renal em estágio final (DREF), sendo responsáveis por 20 a 25% das doenças renais em todo o mundo<sup>11-14</sup>, aumentando em 25% o risco de DRC ao longo da vida em comparação com indivíduos com peso normal<sup>15</sup>.

A DRC é categorizada em cinco estágios, sendo que no quinto estágio deve ser iniciada a terapia de substituição renal para manutenção da sobrevivência do indivíduo<sup>7</sup>. Todos os estágios da DRC têm um risco aumentado de doença cardiovascular (DCV), a qual é a principal causa de mortalidade nessa doença<sup>16</sup>. Os fatores relacionados à progressão, morbidade e mortalidade na DRC incluem, além de DCV, alterações clínicas, metabólicas e eletrolíticas inerentes à DRC e ao alterado estado nutricional<sup>7</sup>. Nesse sentido, a obesidade tem sido amplamente relatada como

um importante fator de risco para todos os principais eventos cardiovasculares<sup>17</sup>. A abordagem terapêutica na DRC tem como meta principal controlar a progressão da doença para o estágio final (DREF) e a prevenção e tratamento de fatores de risco para DCV<sup>7</sup>. O tratamento da DRC inclui terapia medicamentosa e o apoio da dietoterapia é recomendado<sup>4,7</sup>.

## 3. Aspectos nutricionais na DRC

Pacientes com DRC estão em risco de múltiplas anormalidades nutricionais e metabólicas, incluindo obesidade, sarcopenia, desnutrição energético-proteica, deficiências nutricionais, além de acúmulo de eletrólitos e produtos finais do metabolismo. A abordagem da terapia nutricional adequada para pacientes com DRC é essencial para prevenir e/ou minimizar essas complicações e reduzir o risco de desfechos desfavoráveis<sup>18</sup>.

### 3.1. Obesidade na DRC

A obesidade aumenta o risco de desenvolvimento da DRC de forma indireta por aumentar o risco das duas principais causas de DRC (diabetes tipo 2 e hipertensão)<sup>10,15,19-21</sup>. Além disso, o excesso de gordura corporal pode impactar diretamente no risco de DRC, através do aumento da pressão intraglomerular resultante de hiperfiltração compensatória para atender às demandas metabólicas aumentadas, podendo causar estresse relacionado ao cisalhamento glomerular e danificar os rins, aumentando o risco de desenvolvimento de DRC a longo prazo<sup>15,19,20,22</sup>. As alterações relacionadas com a obesidade e seus efeitos renais incluem: proteinúria; glomerulopatia relacionada à obesidade; lesão de podócitos<sup>14,23</sup> com dano e depleção dos podócitos levando à esclerose segmentar; aumento da pressão abdominal e infiltração de gordura no rim<sup>24</sup> e lipotoxicidade das células do parênquima renal<sup>25,26</sup>; e ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona<sup>27</sup> e simpático, levando à avidéz tubular de sódio e hemodinâmica alterada<sup>28</sup>. Os produtos de secreção dos adipócitos, como a leptina, contribuem para a ativação simpática e podem ter efeitos nefrotóxicos<sup>29</sup>. Em pacientes com DRC, existem evidências de que a obesidade está associada com aumento no risco de declínio na TFG e mortalidade<sup>14</sup>.

### 3.2. Sarcopenia na DRC

A prevalência de sarcopenia na DRC na fase não dependente de diálise (NDD-DRC) é elevada, sendo estimada em 5-13%<sup>30,31</sup>. A sarcopenia é caracterizada pela perda de massa e função do músculo esquelético e está associada a quedas, fraturas e incapacidade física, além de maior risco de mortalidade na DREF<sup>32</sup>. A redução na massa muscular e na tolerância ao exercício são observadas à medida que a doença progride, sendo relacionadas aos fatores inerentes à doença, sendo eles: retenção de toxinas urêmicas, inflamação, estresse oxidativo, resistência à insulina, acidose metabólica, hipercalemia e distúrbios mine-rais ósseos (DMO), além de fatores relacionados ao estilo de vida, dietas desequilibradas e disbiose intestinal<sup>6,33-35</sup>.

A adiposidade corporal elevada contribui para a sarcopenia através de uma relação bidirecional com redução da atividade física e dieta desequilibrada<sup>6</sup>.

#### 4. Tratamento nutricional na DRC

A terapêutica nutricional preconiza, em primeira instância, uma adequada avaliação do estado nutricional. A antropometria é o método mais acessível, de menor custo e maior aplicabilidade na rotina clínica.

##### 4.1. Avaliação nutricional

O cálculo do índice de massa corporal (IMC;  $\text{IMC} = \text{peso em kg/altura em m}^2$ ;  $\text{kg/m}^2$ ) é útil para a triagem inicial, seguido da estimativa da gordura corporal e da massa livre de gordura por antropometria que pode ser realizada na rotina de atendimento de pacientes com DRC.

A estimativa da gordura corporal total pode ser feita a partir das medidas da circunferência do quadril e altura pelo índice de adiposidade corporal (IAC%;  $\% \text{IAC} = \text{circunferência do quadril em cm/altura em cm}^{1,5}$ )<sup>36,37</sup>, e a estimativa da adiposidade corporal central do corpo pode ser obtida pela divisão da circunferência da cintura (cm) pela altura (cm), resultando na medida da razão cintura-estatura (RCE)<sup>38,39</sup>.

A massa corporal livre de gordura pode ser avaliada por estimativa da reserva de proteína somática corporal, utilizando-se medidas antropométricas como a circunferência do braço (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT), resultando na estimativa da circunferência muscular do braço (CMB;  $\text{CMB} = \text{CB} - (\text{DCT} \times 0,314)$ ) (Quadro 1)<sup>40</sup>.

Além disso, as equações preditivas, que empregam medidas antropométricas e medidas da bioimpedância elétrica (BIA) para estimar tecido muscular esquelético apendicular (TMEA) em pacientes com DRC-NDD, mostraram boa concordância com medidas de referência e podem ser utilizadas na rotina clínica<sup>41-43</sup>. Tais equações consistem em uma alternativa aos métodos mais sofisticados de imagem, como a absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), tomografia computadorizada e ressonância magnética, que têm maior custo, demanda de pessoal treinado e/ou exposição do paciente à radiação.

A identificação de prejuízo na massa muscular em conjunto com a avaliação da força/desempenho muscular é importante para confirmação do diagnóstico de sarcopenia. Dentre os testes de força/desempenho muscular, a força de preensão da mão (FPM) e o teste de sentar e levantar de uma cadeira são amplamente utilizados<sup>32</sup>.

##### 4.2. Determinação do perfil nutricional

O estado nutricional adequado é definido quando valores de IMC estão entre 18,5-24,9  $\text{kg/m}^2$ <sup>44</sup> para adultos e entre 22-27  $\text{kg/m}^2$  para idosos<sup>45</sup>. No que se refere à adequação da adiposidade corporal, valores percentuais de gordura corporal total em relação ao peso devem estar entre  $\geq 6$  a  $< 16\%$  para homens e entre  $\geq 9$  a  $< 23\%$  para mulheres<sup>46</sup>. O percentual de adequação da CMB, que infere sobre a adequada reserva de proteína somática corporal, deve estar de acordo com os valores do percentil 50 da tabela do NHANES<sup>40</sup>.

A alteração nutricional pode ser avaliada na DRC-NDD para detectar o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, sendo definido pelo  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  para sobrepeso e  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  para obesidade<sup>44</sup> em adultos, e em idosos considerados com sobrepeso com valor de  $\text{IMC} \geq 22 \text{ kg/m}^2$ <sup>45</sup>. A elevada adiposidade corporal é definida para valores percentuais de gordura corporal total em relação ao peso corporal  $\geq 25\%$  em homens e  $\geq 32\%$  em mulheres<sup>46,47</sup>. A gordura central é elevada a partir de valor da RCE  $> 0,55$ , sendo preditor de aumento de fatores de risco cardiometabólico como a resistência à insulina e à dislipidemia, além de inflamação de baixo grau<sup>38,39,48</sup>.

O TMEA reduzido é determinado quando os valores são  $< 20 \text{ kg}$  para homens e  $< 15 \text{ kg}$  para mulheres (também valores de  $\text{TMEA/altura}^2 < 7,0 \text{ kg}$  e  $< 5,5 \text{ kg}$  para homens e mulheres, respectivamente). A força muscular é reduzida com valores de FPM  $< 27 \text{ kg}$  para homens e  $< 16 \text{ kg}$  para mulheres, enquanto a baixa performance física é definida quando aplica-se  $> 15 \text{ s}$  para realizar cinco repetições do movimento de sentar-se e levantar-se de uma cadeira sem a ajuda das mãos<sup>32</sup>. No Quadro 2 são apresentados os pontos de corte para avaliação do estado nutricional por meio de diferentes parâmetros.

##### 4.3. Prescrição dietética

O aconselhamento dietético precoce, contínuo e sistemático é um componente chave para o adequado estado nutricional. As recomendações nutricionais propostas nas Diretrizes de Práticas Clínicas para Nutrição na DRC<sup>4</sup> devem guiar a rotina terapêutica com principal foco na oferta de energia, proteínas, sódio, potássio e fósforo. Além disso, as fontes alimentares são reportadas como tendo uma relação qualitativa com os resultados obtidos no manejo nutricional de pacientes com DRC.

Quadro 1 - Fórmulas para estimativa do tecido muscular esquelético apendicular.

Tecido muscular esquelético apendicular (kg)
$-4,211 + [0,267 \times \text{altura}^2 / \text{resistência}] + [0,095 \text{ peso (kg)}] + [1,909 \times \text{sexo}^*] + [-0,012 \times \text{idade}] + [0,058 \times \text{reactância}]^{(a)}$
$[0,2487 \times \text{Peso(kg)}] + [0,0483 \times \text{Altura(cm)}] - [0,1584 \times \text{Circunferência quadril (cm)}] + [0,0732 \times \text{Força de preensão manual}^{**} \text{ (kg)}] + [2,5843 \times \text{Sexo}^*] + 5,8828^{(b)}$

\*mulheres = 0, homens = 1; \*\* por dinamometria; (a) Kyle, 2003; (b) Baumgartner, 1998.

Quadro 2 - Pontos de corte para avaliação do estado nutricional segundo diferentes parâmetros.

Estado nutricional adequado		
IMC	Tecido gordo	Tecido livre de gordura
18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> para adultos <sup>(a)</sup>	Percentual de gordura corporal total	Percentual de adequação da CMB
22-27 kg/m <sup>2</sup> para idosos <sup>(b)</sup>	≥ 6 a < 16% (homens) ≥ 9 a < 23% (mulheres) <sup>(c)</sup>	Deve estar de acordo com os valores do percentil 50 da tabela NHANES <sup>(e)</sup>
Estado nutricional alterado		
IMC	Tecido gordo	Tecido livre de gordura
Elevada adiposidade corporal	Elevada adiposidade corporal	Reduzida massa tecidual muscular
Em adultos:	≥ 25% de gordura do PC (homens)	TME < 20 kg (homens)
≥ 25 kg/m <sup>2</sup> para sobrepeso	≥ 32% de gordura do PC (homens) <sup>(c)</sup>	TME < 15 kg (mulheres)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup> para obesidade <sup>(a)</sup>		TME/altura <sup>2</sup> < 7,0 kg/m <sup>2</sup> (homens)
em idosos	elevada adiposidade central	TME/altura <sup>2</sup> < 5,5 kg/m <sup>2</sup> (mulheres)
≥ 27 kg/m <sup>2</sup> para sobrepeso <sup>(b)</sup>	RCE > 0,55* <sup>(d)</sup>	Reduzida força muscular
	* preditor de aumento de fatores de risco cardio-metabólico como resistência à insulina e dislipidemia, além de inflamação de baixo grau	FPM < 27 kg (homens)
		FPM < 16 kg (mulheres)
		Baixa performance física
		Tempo > 15 segundos para realizar cinco repetições de sentar-se e levantar-se de uma cadeira sem ajuda das mãos <sup>(f)</sup>

IMC: índice de massa corporal; CMB: circunferência muscular do braço; PC: peso corporal; RCE: razão cintura-estatura; TME: tecido muscular esquelético; FPM: força de prensão manual.

<sup>(a)</sup>WHO, 2017; <sup>(b)</sup>OPAS, 2003; <sup>(c)</sup>Lohman, 1992, Heo, 2012; <sup>(d)</sup>Li, 2007, Silva, 2014, Barreto Silva, 2020; <sup>(e)</sup>Frisancho, 1981; <sup>(f)</sup>Cruz-Jentoft, 2019.

#### 4.3.1. Energia

##### 4.3.1.1. Recomendação para estado nutricional adequado

O controle adequado da ingestão energética é crucial para pacientes com DRC visando reduzir o risco de desnutrição energético-proteica, sarcopenia e sobrepeso/obesidade<sup>49</sup>. A ingestão energética deve levar em consideração o estado nutricional-metabólico geral do paciente e as comorbidades. Assim, o intervalo recomendado deve ser personalizado para cada paciente.

Adultos com DRC-NDD (estágios 3-5) que se apresentam metabolicamente estáveis e com estado nutricional adequado, beneficiam-se de um consumo de energia entre 25-35 kcal/kg peso/dia. Vale ressaltar que essa recomendação pode ser acrescida de energia extra de acordo com o nível de atividade física e com a presença de outras doenças concomitantes ou de inflamação que aumentem a atividade metabólico-energética lavando ao hipercatabolismo<sup>4</sup>.

##### 4.3.1.2. Recomendação para obesidade

Há pesquisas limitadas analisando se as intervenções para perda de peso são seguras e benéficas para ajudar as pessoas com DRC a perder peso, melhorar sua função renal e viver mais. As evidências, embora poucas, sugerem que aqueles que participaram de intervenções para perda de peso podem experimentar alguns benefícios, como melhora de parâmetros metabólicos e da hiperfiltração glomerular<sup>23,50</sup>.

##### 4.3.1.3. Recomendação para sarcopenia

As principais intervenções nutricionais para sarcopenia destinadas à população em geral envolvem o aumento do consumo de energia, implementação e/ou aumento da atividade física e/ou suplementação de proteínas ou aminoácidos<sup>51-53</sup>. A ingestão adequada de energia, combinada com atividade física e uma modesta liberalização de proteínas, promove resultados positivos sobre o tecido magro corporal, sendo importante atentar que a ingestão inadequada de energia total provavelmente amortecerá o efeito anabólico da ingestão de proteína<sup>52</sup>.

#### 4.3.2. Proteínas

##### 4.3.2.1. Recomendação para estado nutricional adequado

A quantidade de proteína necessária para evitar o balanço negativo de nitrogênio e atender às necessidades da metade da população adulta em geral é 0,6 g de proteína por quilograma de peso corporal ideal por dia (g/kg/d), essa quantidade ajustada para a variação das necessidades da população ( $\pm 2$  desvios padrões) chega a 0,83 g/kg/d<sup>44</sup>. No entanto, é um fato bem conhecido que os adultos nos países ocidentais comem acima de sua necessidade diária mínima (1,35 g/kg/d). Em adultos com DRC-NDD (estágios de 3-5), recomenda-se reduzir a ingestão diária de proteínas para 0,55-0,6 g/kg/d em pacientes sem diabetes e para 0,6-0,8 g/kg/d em pacientes com diabetes<sup>4</sup>. Tal redução é baseada em evidências de estudos metabólicos que confirmam o adequado estado nutricional, níveis séricos normais de

albumina e controle glicêmico, desde que haja ingestão de energia suficiente e que os indivíduos sejam metabolicamente estáveis (sem hipermetabolismo resultante de atividade física extenuante e presença de doenças ou inflamação graves)<sup>4,54,55</sup>.

Os potenciais benefícios da restrição proteica incluem melhora no controle da uremia, redução na formação de toxinas urêmicas derivadas do intestino, diminuição da proteinúria, aumento da concentração sérica de bicarbonato e redução na ingestão de fósforo e sódio. A restrição proteica resulta na contração da arteríola aferente levando à redução na pressão intraglomerular, o que pode diminuir o dano na estrutura e na função glomerular a longo prazo com possível retardo na progressão da DRC. A vasoconstrição da arteríola aferente também apresenta o potencial de reduzir a sinalização nas células mesangiais levando à menor expressão do fator de crescimento transformador beta, podendo reduzir a fibrose intersticial<sup>3,56</sup>. Evidências recentes sugerem que uma maior proporção de proteínas derivadas de vegetais possa ser benéfica para a acidose, inflamação, hiperfosfatemia e provavelmente possa auxiliar no retardo da progressão da DRC<sup>3</sup>.

#### 4.3.2.2. Recomendação para obesidade e sarcopenia

Apesar da abordagem nutricional para perda ponderal e do tratamento da sarcopenia preconizar aumento na ingestão proteica para a população em geral<sup>6</sup>, a ingestão de proteína dietética na DRC-NDD, mesmo na presença de sarcopenia e excesso de peso corporal, deve ser 0,6-0,8 g/kg/d ou 0,8 g/kg/d para pacientes com diabetes. Cabe ressaltar que a restrição de proteínas favorece uma redução da toxicidade urêmica, que é um importante fator de risco para sarcopenia na DRC<sup>33</sup>.

#### 4.3.3. Sódio

A restrição de sódio é recomendada para pacientes com DRC-NDD, devendo ser no máximo 2,3 g/dia. Os objetivos dessa restrição incluem redução da pressão arterial, melhora do controle da expansão do volume extracelular, além de redução da proteinúria e da rigidez arterial<sup>3,4,18,56,57</sup>.

#### 4.3.4. Fósforo

A hiperfosfatemia não é frequente nos estágios 1-3 da DRC, devido à elevação dos níveis circulantes do paratormônio (PTH) e do fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), que promovem a excreção urinária de fósforo. Entretanto, à medida que a DRC progride, a elevação do fosfato sérico pode ocorrer devido à resistência ao PTH e FGF-23. A elevação da concentração sérica do PTH e do FGF-23 está relacionada com doença renal óssea, hipertrofia ventricular esquerda, calcificação vascular e progressão acelerada da doença renal, o que ressalta a importância do controle na ingestão de fósforo mesmo em pacientes sem hiperfosfatemia aparente<sup>56,57</sup>. A biodisponibilidade do fósforo varia de acordo com a sua origem alimentar. A absorção intestinal do fósforo proveniente de plantas (30 a 50%), principalmente na forma de fitatos, é menor do que a proveniente de carnes (50 a 70%). Enquanto os aditivos alimentares possuem fósforo inorgânico prontamente absorvível<sup>56</sup>. Ainda não está estabelecida qual deve ser a restrição na ingestão de fósforo para pacientes com DRC. Tradicionalmente, as recomendações sugere-

rem que para pacientes com DRC estágios 3-5 a ingestão seja de 800-1000 mg/dia em condições de controlado balanço do fósforo sérico<sup>4</sup>.

#### 4.3.5. Potássio

A prevalência de hipercalemia aumenta à medida que a função renal declina<sup>3</sup>, sendo importante ajustar a ingestão dietética de potássio para manter os níveis séricos dentro da faixa de normalidade<sup>4</sup>. Embora a restrição dietética de potássio seja tradicionalmente recomendada para pessoas com DRC avançada, existe a preocupação de que essa recomendação possa limitar o consumo de alimentos ricos em nutrientes que desempenham benefícios para a saúde e fazem parte de um padrão alimentar saudável, pois as principais fontes desse mineral são frutas, hortaliças, leguminosas, cereais integrais e frutas oleaginosas<sup>5</sup>. Dessa forma, o consumo de frutas e hortaliças, que contêm naturalmente compostos alcalinos, deve ser encorajado caso seja possível, pois pode auxiliar na redução de complicações relacionadas com o desequilíbrio ácido-base na DRC, incluindo distúrbio no metabolismo mineral ósseo, perda muscular e possivelmente declínio da função renal residual<sup>5</sup>. A restrição excessiva de potássio dietético pode expor os pacientes a uma dieta mais aterogênica, favorecendo o desenvolvimento de DCV. Além disso, ao reduzir-se fontes vegetais para controlar o potássio ingerido pode-se acarretar menor ingestão de fibras e, com isso, a presença de constipação que, por sua vez, resulta em maior absorção intestinal de potássio de outros alimentos como, por exemplo, carnes e produtos alimentícios industrializados<sup>56</sup>. Diretrizes recentes reconhecem que pacientes com DRC nos estágios 1-5 podem beneficiar-se de uma dieta com padrão mediterrâneo e com alto teor de frutas e vegetais, com melhora no perfil lipídico e na pressão arterial, além de redução de produtos ácidos do metabolismo<sup>4</sup>.

O remolho é uma estratégia simples e de baixo custo que pode ser usada para auxiliar na redução do teor de potássio e fósforo de uma série de alimentos, permitindo a manutenção da ingestão de vários alimentos saudáveis por pacientes que necessitem restringir a ingestão destes minerais. Em um estudo recente do nosso grupo, observamos redução de 10-50% no teor de fósforo e de 20-30% no teor de potássio em diferentes alimentos<sup>58</sup>.

## 5. Considerações finais

A abordagem nutricional na DRC deve ser individualizada e os principais fatores a serem observados incluem o estágio da doença, as comorbidades, as complicações metabólicas e o estado nutricional. O caráter progressivo da DRC corrobora para um tratamento com periódica monitorização, de modo que as recomendações sejam implantadas de acordo com a evolução clínico-nutricional dos pacientes. O estado nutricional na DRC atualmente é marcado por presença de obesidade e sarcopenia, que representam um desafio adicional no tratamento da DRC. As atuais evidências disponíveis sugerem que um perfil alimentar contendo mais alimentos in natura, como grãos, hortaliças, frutas e menos produtos alimentícios

industrializados, favorece a melhor evolução da doença e da qualidade de vida dos pacientes que convivem com a DRC.

As pesquisas, atuais e futuras, voltadas aos aspectos relacionados à dieta, como a modulação do microbioma intestinal pela ingestão alimentar, os benefícios de uma alimentação baseada em alimentos de origem vegetal e a biodisponibilidade de micronutrientes em diferentes fontes alimentares, podem contribuir com o aprimoramento das recomendações nutricionais para pacientes com DRC.

## Referências

- Vieira LP, Gowdak MMG, Klein MRST. Abordagem nutricional na hipertensão arterial: recomendações das diretrizes Brasileira (DBHA), Americana (AHA), Internacional (ISH) e Europeia (ESC). *Hipertensão*. 2022;24(1):1-12.
- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398(10302):786-802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)
- Ikizler TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>
- MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in kidney disease: core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(3):437-49. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.024>
- Barreto Silva MI, Picard K, Klein MRST. Sarcopenia and sarcopenic obesity in chronic kidney disease: update on prevalence, outcomes, risk factors and nutrition treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(6):371-7. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000871>
- KDIGO 2013. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International - Supplement* 2013;3(1):1-150.
- Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):251. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0268-7>
- United States Renal Data System, USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bethesda, MD 2018. Available at <https://www.usrds.org/annual-data-report/>. Accessed January 18, 2022.
- Zhu P, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Landray MJ, Sudlow CLM, et al. Conventional and genetic evidence on the association between adiposity and CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):127-37. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050679>
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Kidney International* 2017;91(2):260-2. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v9i1.1435>
- Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS ONE-Electronic Resource* 2017;12(3):e0173515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173515>
- Friedman AN, Kaplan LM, le Roux CW, Schauer PR. Management of obesity in adults with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(4):777-90. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020101472>
- Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. CKD Prognosis Consortium (CKD-PC): Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019;364:k5301. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5301>
- Yarnoff BO, Hoerger TJ, Shrestha SS, Simpson SK, Burrows NR, Anderson AH, et al. CRIC Study Investigators: Modeling the impact of obesity on the lifetime risk of chronic kidney disease in the United States using updated estimates of GFR progression from the CRIC study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205530>
- (GBD 2016) Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1736; PMID: 28935160; Erratum in: *Lancet*. 2017;28;390(10106):e38; PMID: 29032996]. *Lancet* 2017;390(10100):1345-422.
- Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins V, Baker P, Bogard J, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change. *Lancet*. 2019;393(10173):791-846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)
- Ikizler TA, Cuppari L. The 2020 Updated KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):667-71. <https://doi.org/10.1159/000513698>
- Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol*. 2011;35(4):176-82. <https://doi.org/10.3109/01913123.2011.584657>
- Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton P, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):439-49. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw075>
- Schnurr TM, Jakupovic H, Carrasquilla GD, Ängquist L, Grarup N, Sørensen TIA, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: A case-cohort study. *Diabetologia*. 2020;63:1324-32. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05140-5>
- Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of glomerular hyperfiltration: The role of physical forces in the pathogenesis of chronic kidney disease in diabetes and obesity. *Nephron*. 2019;143:38-42. <https://doi.org/10.1159/000499486>
- Sandino J, Cordero Garcia-Galán L, Aubert Girbal L, Praga M, Pascual J, Morales E. anything new in the treatment of obesity in obese patients with CKD? *Nephron*. 2022;21:1-8. <https://doi.org/10.1159/000524201>
- Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58:784-90. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315>
- de Vries AP, Ruggenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. ERA-EDTA Working Group Diabetes: Fatty kidney: Emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:417-26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70065-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70065-8)
- Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kid*

- ney Dis. 2006;48:772-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.025>
27. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med.* 1981;304:930-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM198104163041602>
  28. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2006;48:787-96. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000242642.42177.49>
  29. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone R, Allen AM, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell.* 2014;159: 1404-16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.058>
  30. Bellafronte NT, Sizoto GR, Vega-Piris L, Chiarello PG, Cuadrado GB. Bed-side measures for diagnosis of low muscle mass, sarcopenia, obesity, and sarcopenic obesity in patients with chronic kidney disease under nondialysis-dependent, dialysis dependent and kidney transplant therapy. *PLoS One* 2020;15:e0242671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242671>
  31. Fernandes JFR, Silva MIB, Loivos CP, Menna Barreto APM, Meira VDS, Kaiser SE, et al. Obstructive sleep apnea in nondialyzed chronic kidney disease patients: association with body adiposity and sarcopenia. *Nutrition.* 2019;57:282-9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.04.013>
  32. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
  33. Caldiroli L, Armelloni S, Eskander A, Messa P, Rizzo V, Margiotta E, et al. Association between the uremic toxins indoxyl-sulfate and p-cresyl-sulfate with sarcopenia and malnutrition in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Exp Gerontol* 2021;147:111266. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111266>
  34. Mertowska P, Mertowski S, Wojnicka J, Korona-Glowniak I, Grywalska E, Blazewicz A, et al. A link between chronic kidney disease and gut microbiota in immunological and nutritional aspects. *Nutrients.* 2021;13:3637. <https://doi.org/10.3390/nu13103637>
  35. Kato H, Watanabe H, Imafuku T, Arimura N, Fujita I, Noguchi I, et al. Advanced oxidation protein products contribute to chronic kidney disease-induced muscle atrophy by inducing oxidative stress via CD36/NADPH oxidase pathway. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12:1832-47. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12786>
  36. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):1083-9. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.38>
  37. Silva MI, Vale BS, Lemos CC, Torres MR, Bregman R. Body adiposity index assess body fat with high accuracy in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(3):546-52. <https://doi.org/10.1002/oby.20261>
  38. Lin CH, Chou CY, Lin CC, Huang CC, Liu CS, Lai SW. Waist-to-height ratio is the best index of obesity in association with chronic kidney disease. *Nutrition.* 2007;23:788-93. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.08.007>
  39. Silva MI, Lemos CCSL, Torres MRSG, Bregman R. Waist-to-height ratio: an accurate anthropometric index of abdominal adiposity and a predictor of high HOMA-IR values in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Nutrition.* 2014;30:279-85. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.08.004>
  40. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
  41. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr.* 2003;22:537-43. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00048-7](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00048-7)
  42. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147:755-63. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>
  43. Barreto Silva MI, Menna Barreto APM, Pontes KSDS, Costa MSD, Rosina KTC, Souza E, et al. Accuracy of surrogate methods to estimate skeletal muscle mass in non-dialysis dependent patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. *Clin Nutr.* 2021;40:303-12. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.021>
  44. WHO - World Health Organization : Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2007.
  45. OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças crônicas-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre a alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília (DF), Brasil: BVS – Ministério da Saúde; 2003.
  46. Lohman TJ. Advances in Body Composition Assessment. Current Issues in Exercise Science Series. Champaign, IL: Human Kinetics; 1992.
  47. Heo M, Faith MS, Pietrobello A, Heymsfield SB. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999-2004. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):594-602. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.025171>
  48. Barreto Silva MI, Klein MRST, Cardoso ES, Costa MS, Martins CJM, Bregman R. Synergistic effect of inflammatory cytokines and body adiposity on insulin resistance and endothelial markers in patients with stages 3-5 chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2020;30:36-45. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.02.001>
  49. D'Alessandro C, Giannese D, Avino M, Cupisti A. Energy Requirement for elderly CKD patients. *Nutrients.* 2021;27;13(10):3396. <https://doi.org/10.3390/nu13103396>
  50. Conley MM, McFarlane CM, Johnson DW, Kelly JT, Campbell KL, MacLaughlin HL. Interventions for weight loss in people with chronic kidney disease who are overweight or obese. *Cochrane Database Sys Rev.* 2021;3(3):CD013119. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013119.pub2>
  51. Lu Y, Wang YJ, Lu Q. The effect of oral nutritional supplement on muscle fitness of patients undergoing dialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs.* 2021;77:1716-30. <https://doi.org/10.1111/jan.14684>
  52. Noor H, Reid J, Slee A. Resistance exercise and nutritional interventions for augmenting sarcopenia outcomes in chronic kidney disease: a narrative review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12:1621-40. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12791>
  53. Isaka Y. Optimal protein intake in pre-dialysis chronic kidney disease patients with sarcopenia: an overview. *Nutrients* 2021;13:1205. <https://doi.org/10.3390/nu13041205>
  54. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, et al. Effect of a low versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1052-61. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.021>
  55. Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts.

Am J Clin Nutr. 2013;98(2):494-501.  
<https://doi.org/10.3945/ajcn.113.060889>

Content of Foods. J Ren Nutr. 2022;6:S1051-2276(22)00127-3.  
<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.06.010>

56. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2017;377(18):1765-76.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1700312>

57. Kim SM, Jung JY. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. Korean J Intern Med. 2020;35(6):1279-90.  
<https://doi.org/10.3904/kjim.2020.408>

58. de Abreu DBV, Picard K, Klein MRST, Gadas OM, Richard C, Barreto Silva MI. Soaking to Reduce Potassium and Phosphorus



*Hipertensão*. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0

Artigo

## Diabetes mellitus e hipertensão arterial: uma relação intensa e perigosa

Jorge Alexandre de Araújo Peres<sup>1,2</sup>, Caroline Costa-Santos<sup>1,2</sup>, Márcia Silva Queiroz<sup>1,#</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital de Força Aérea de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Resumo.** Diabetes e hipertensão ativam de forma inadequada o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático e canais de sódio, geram disfunção mitocondrial e endotelial, aumento do estresse oxidativo, inflamação e da atividade renal de co-transportadores sódio-glicose-2 (SGLT2). Diversos estudos têm demonstrado benefícios adicionais de terapias, com potencial ação em mecanismos moleculares e celulares, como antagonista do receptor mineralocorticoide, agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 e inibidores de SGLT2. No entanto, outras alterações subjacentes, desencadeadas pela própria hipertensão, obesidade visceral, hiperinsulinemia, resistência insulínica e diabetes, também induzem à remodelação e disfunção endotelial. Apesar dos avanços no conhecimento, essa relação intensa e perigosa entre DM e HAS precisa ser mais bem compreendida para assegurar a correta proteção cardiorenal e do sistema vascular.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus; hipertensão arterial; sistema renina-angiotensina-aldosterona; co-transportador de sódio-glicose-2; SGLT2; agonistas do receptor de peptídeo-1 tipo glucagon; GLP-1, proteção cardiorenal.

*Recebido em 13 de Outubro de 2022; Aceito em 28 de Outubro de 2022.*

## Diabetes mellitus and arterial hypertension: an intense and dangerous connection

**Abstract.** Diabetes and hypertension inappropriately activate the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and sodium channels, mitochondrial and endothelial dysfunction, increased oxidative stress, inflammation, and renal activity of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2). Several studies have shown benefits of therapies with potential action on molecular and cellular mechanisms, such as non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ARs) and SGLT2 inhibitors. However, other underlying changes triggered by hypertension itself, visceral obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes, also induce endothelial remodeling and dysfunction. Despite advances in knowledge, this intense and dangerous relationship between DM and hypertension needs to be better understood to ensure correct cardiorenal and vascular system protection.

**Keywords:** diabetes mellitus; arterial hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system; sodium-glucose cotransporter-2; SGLT-2is, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; GLP-1RAs; cardiorenal protection.

### 1. Introdução

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) compõem os critérios para diagnóstico da síndrome metabólica, juntamente com a dislipidemia aterogênica e a obesidade visceral. Diversos mecanismos patogênicos são compartilhados pela HAS e pelo DM2, como maior estímulo do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), estresse oxidativo, inflamação e sistema imune, os quais são primaria-

mente relacionados à obesidade, principalmente visceral, e à resistência insulínica (RI)<sup>1</sup>. De forma peculiar, o tecido adiposo abriga diferentes células do sistema imune (macrófagos, células dendríticas, células B, linfócitos T, mastócitos e neutrófilos). O acúmulo dessas células na gordura perivascular, rins, coração e cérebro desencadeia uma resposta inflamatória crônica, que prejudica localmente as funções reguladoras da pressão arterial e contribui para a HAS<sup>2</sup>.

# Autor de correspondência. E-mail: marcia.queiroz@uni9.pro.br.

HAS e DM influenciam-se mutuamente e são potentes fatores de risco para eventos cardiovasculares e aumento da morbimortalidade<sup>3</sup>. A presença de HAS em pessoas com DM2 aumenta em 57% o risco de doença cardiovascular (DCV) e em 72% as mortes por todas as causas, mesmo após ajuste de variáveis demográficas e clínicas<sup>4,5</sup>. Neste sentido, este artigo busca revisar os principais mecanismos fisiopatológicos comuns à HAS, ao DM2 e à obesidade; bem como, entender as possíveis interações terapêuticas do tratamento da HAS e do DM2.

1.1. Fisiologia da pressão arterial

A pressão arterial (PA) é controlada pela relação volume circulatório e resistência periférica (Figura 1). O volume do fluido corporal e a força de contração cardíaca regulam o volume circulatório. O fluido corporal é influenciado pela relação sódio não excretado/sódio excretado, refletindo a sensibilidade ao sal e a ingestão de sódio, enquanto a força de contração cardíaca está sob controle do sistema nervoso simpático (SNS) e sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Assim, segundo o conceito de Guyton, em indivíduos sensíveis ao sal haveria prejuízo da excreção renal de sódio em resposta ao aumento da ingestão de sal, induzindo à HAS por maior retenção de sódio e consequente aumento no débito cardíaco, comparados àqueles com sensibilidade “normal” ao sal<sup>6</sup>. O outro componente de controle da PA, a resistência vascular periférica, sofre regulação pelo tônus vascular, que é influenciado tanto pela remodelação vascular como por agentes vasoativos, SRAA e SNS<sup>7</sup>. O estreitamento dos pequenos vasos, devido à remo-

delação vascular e à disfunção endotelial, promove o aumento da resistência vascular e da PA. A disfunção endotelial, manifestada pelo aumento de espécies reativas de oxigênio e menor disponibilidade de óxido nítrico, resulta em menor relaxamento endotélio-dependente em resposta à acetilcolina<sup>8</sup>. Assim, a disfunção endotelial e remodelação vascular precedem o aumento da PA e iniciam um ciclo vicioso, no qual a disfunção avançada do endotélio também induz o remodelamento e a resistência vascular<sup>7</sup>.

1.2. Papel da obesidade e adiposidade visceral na hipertensão arterial

A obesidade, principalmente com acúmulo de tecido adiposo visceral, desencadeia processos relacionados à inflamação de baixo grau e estresse oxidativo, os quais estimulam a produção de angiotensinogênio e angiotensina II (AngII), com efeitos locais e sistêmicos na PA e consequente ativação do SRAA (Figura 2). A ligação da AngII ao receptor 1 (ATR1), em tecidos não adrenais, exerce ações deletérias por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e diminuir a sinalização metabólica da insulina, a resposta proliferativa e inflamatória vascular, causando disfunção endotelial, RI e HAS. A aldosterona, estimulada pela AngII, fator de necrose tumoral alfa, ácidos graxos não esterificados, adiposina, entre outros mediadores liberados pelo tecido adiposo, contribui para progressão e perpetuação da HAS, por promover a não excreção de sódio e expansão de volume, por alterar o estado redox e pela sinali-

Figura 1 - Mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na hipertensão arterial essencial. Legenda: SNS, isto é, sistema nervoso simpático; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

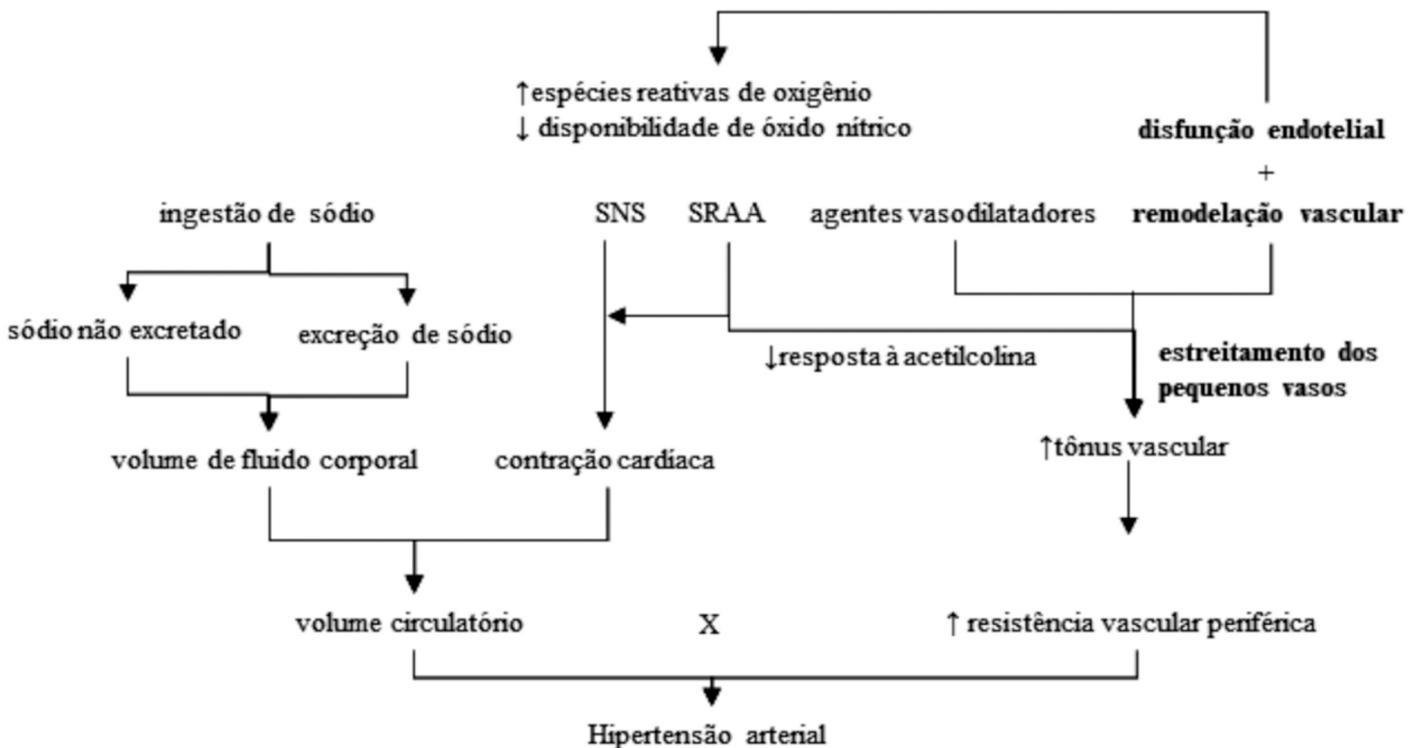
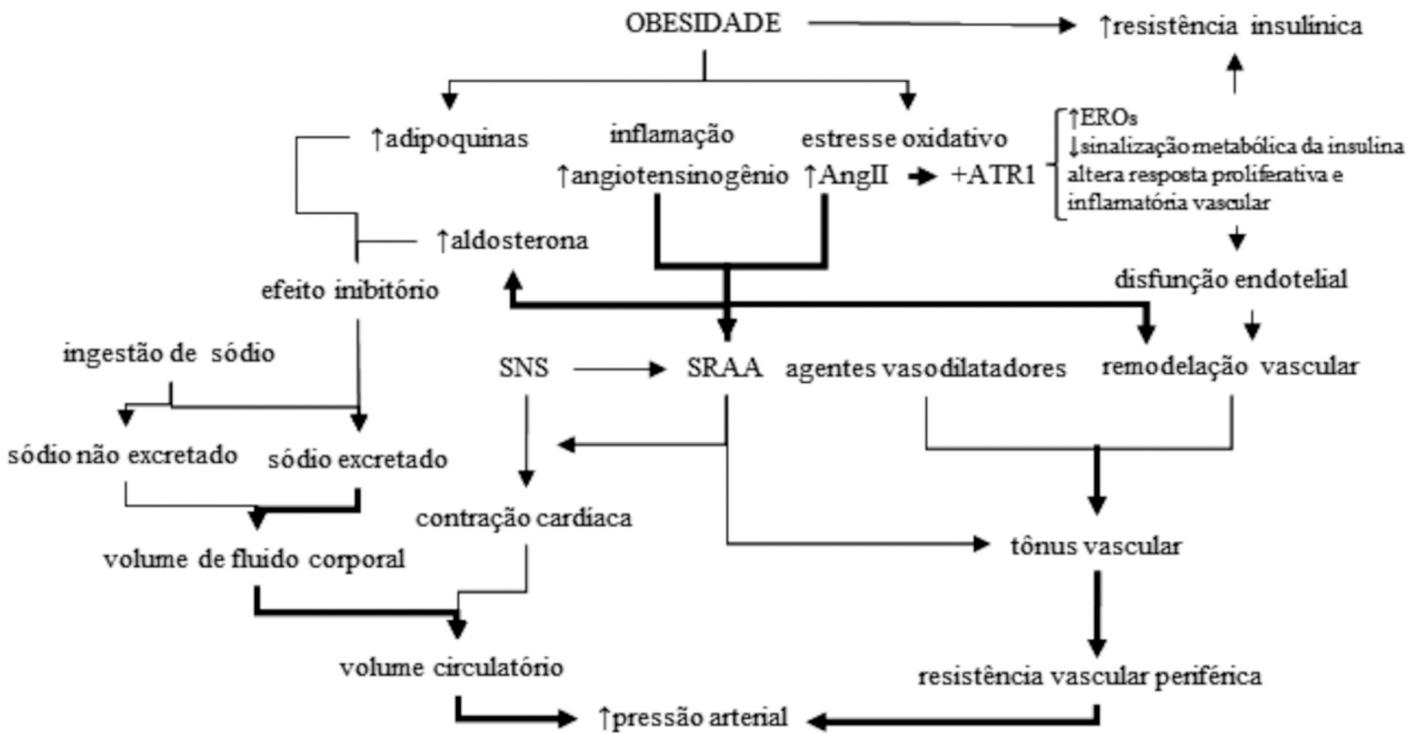


Figura 2 - Papel da obesidade e adiposidade visceral na hipertensão arterial. Legenda: AngII, isto é, angiotensina II; ATR1, receptor 1 de angiotensina; EROS, espécies reativas de oxigênio; SNS, sistema nervoso simpático; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona; linha mais espessa, ou seja, efeito mais intenso.



zação e relaxamento vascular endotelial culminando com aumento da PA<sup>9-11</sup>.

### 1.3. Papel da resistência à insulina

Durante a história natural do DM2, as células beta pancreáticas sofrem hipertrofia, com maior secreção de insulina para responderem adequadamente à demanda. Com progressão da RI, a capacidade secretória torna-se insuficiente para manter a euglicemia. O período entre o prejuízo da tolerância à glicose e o início do DM2 propriamente dito caracteriza-se por hiperglicemia, hiperinsulinemia com RI<sup>12</sup>. O aumento da concentração sérica de glicose gera incremento da osmolaridade plasmática, que promove a saída de água das células para recompor o volume intravascular e o aumento do volume circulatório (Figura 3). Também há regulação positiva no número de co-transportadores de glicose dependentes de sódio 2 (SGLT2, do inglês *sodium-dependent glucose cotransporters 2*) para reabsorver o excesso de glicose disponível no filtrado glomerular, contribuindo para maior reabsorção de sódio. Por sua vez, a hiperinsulinemia: 1) acelera a reabsorção de sódio, aumentando a hiperosmolaridade sérica; 2) ativa o SNS que, via pro-opiomelanocortina, estimula a secreção de renina com aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica; 3) promove depósito de gordura e fatores secretados pelo tecido adiposo, que ativam o SRAA; 4) estimula a secreção de amilina, co-secretada com a insulina, que inibe a incorporação de glicogênio pelo tecido muscular e aumenta a concentração de renina ativa, via estímulo do SRAA<sup>10,13-15</sup>.

Em condições fisiológicas, a insulina estimula a liberação de óxido nítrico, levando à vasodilatação induzida por acetilcolina e, também, propiciando a remodelação vascular por ativar a proliferação celular. No entanto, diante da RI e hiperinsulinemia, há prejuízo da vasodilatação endotélio dependente e estímulo intenso da remodelação vascular. Dessa forma, hiperglicemia somada à hiperinsulinemia, inflamação e estresse oxidativo, na presença de dislipidemia, intensificam a remodelação vascular com aumento da rigidez arterial e da resistência vascular periférica, afetando os sistemas reguladores da PA<sup>7,16,17</sup>.

### 1.4. Ação da hipertensão arterial no diabetes

A menor vasodilatação causada pela disfunção do endotélio vascular dificulta a distribuição de insulina e glicose aos tecidos periféricos, diminuindo a captação de glicose estimulada pela insulina. A HAS leva ao aumento de marcadores inflamatórios ligados à via de sinalização da insulina e à função de células beta, contribuindo para o desenvolvimento do DM<sup>18,19</sup>.

## 2. Interação RI e HAS na lesão de órgãos alvos

As alterações hemodinâmicas e metabólicas da insulina, via fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), contribuem para hipertrofia ventricular exagerada em reposta à HAS com padrão misto, causada por elevação tanto da pré-carga como da pós-carga. Além disso, há prejuízo da vasodilatação, resultando na diminuição do fluxo sanguíneo periférico.



de baixo grau e as alterações na complacência vascular sejam mecanismos compartilhados na patogênese da doença micro e macrovascular do DM2 e da HAS<sup>33-35</sup>.

### 3. Tratamento da HAS e do DM2

#### 3.1. Tratamento da HAS em Indivíduos com DM2

Como tratamento hipotensor inicial, os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (iECAs), os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), os bloqueadores de canais de cálcio (BCCs), os diuréticos tipo tiazídico e os beta-bloqueadores são opções aceitáveis para pacientes com DM. A escolha da terapia hipotensora depende de fatores como comorbidades, taxa de filtração glomerular, efeitos colaterais e etnia.

O uso de iECAs e BRAs reduziu, de forma consistente e significativa, a incidência de DM2 em pessoas com HAS ou insuficiência cardíaca (IC), possivelmente por melhorarem a secreção e a sensibilidade à insulina. Além disso, iECA ou BRA são medicações de primeira escolha para pacientes com HAS, DM e doença arterial coronariana (DAC), por diminuírem eventos cardiovasculares e, na presença de DM e albuminúria, por reduzirem o risco de progressão da doença renal<sup>36,37</sup>.

Os BCCs são mais indicados para idosos com DM2 e hipertensão sistólica isolada. As primeiras gerações dessa classe foram associadas a ações cardiometabólicas negativas, por aumentar triglicérides, diminuir a lipoproteína de alta densidade colesterol (HDLc), mascarar sintomas de hipoglicemia e prejudicar a sensibilidade à insulina, gerando maior risco de desenvolver diabetes em indivíduos com sobrepeso/obesidade. No entanto, a terceira geração de BCCs (carvedilol, nebivolol e labetalol) tem propriedades vasodilatadoras adicionais e menor efeito metabólico, principalmente o carvedilol, que não alterou o controle glicêmico e melhorou a sensibilidade à insulina<sup>38</sup>.

A finerenona, antagonista do receptor mineralocorticóide não esteróide, tem atividade mais seletiva que o eplerenone e não altera, de maneira significativa, o potássio sérico. Como sua ação é via bloqueio da ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticóide, contribui para reduzir os processos de remodelação, fibrose e inflamação no coração, rins e vasculatura periférica. A análise em conjunto de dois grandes estudos com finerenona mostrou redução dos resultados compostos renais em 23% e os cardíacos em 14%; além disso, a PA sistólica média diminuiu 3,7 mmHg em quatro meses, e os efeitos foram independentes da PA sistólica basal<sup>39</sup>.

#### 3.2. Tratamento do DM2 em indivíduos com HAS

Ensaio clínico randomizado direcionado na prevenção de DCV em DM2, empregando as medicações tradicionais e insulina, mostraram que o benefício potencial do controle glicêmico intensivo na DCV foi modesto e contrabalançado pelo aumento do risco de hipoglicemia e morte, especialmente em indivíduos mais velhos<sup>40</sup>. Dentre as medicações tradicionais, o tratamento com metformina foi associado à melhora nos biomarcadores endoteliais e à menores concentrações de proteína C reativa de alta sensibilidade, com benefício cardiovascular<sup>41</sup>.

Alguns novos agentes anti-hiperglicemiantes têm mostrado efeitos pleiotrópicos, independentes da perda de peso, com propriedades cardio e nefroprotetoras e redutoras da pressão arterial. Os agonistas do receptor peptídico semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 ARs) agem promovendo a liberação de insulina e redução do glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e a absorção de glicose pelo intestino. Em estudos de metanálise, os GLP-1 ARs diminuíram eventos cardiovasculares adversos maiores de três pontos (10%-12%), mortalidade cardiovascular (12%-13%), mortalidade por todas as causas (12%), infarto agudo do miocárdio (IAM) (6%-9%) e acidente vascular cerebral (AVC) (13%-14%). Não houve diferença sobre as internações por insuficiência cardíaca congestiva (IC)<sup>42-44</sup>.

Os inibidores de co-transportadores sódio-glicose 2 (iSGLT-2) têm localização semelhante ao trocador sódio-hidrogênio-3 (NHE-3) no rim; enquanto no coração e vasos sanguíneos modulam a função do NHE-1, promovendo a contração cardíaca, menor estresse oxidativo e efeito vasodilatador<sup>45</sup>. Os iSGLT-2 bloqueiam a reabsorção de glicose e sódio no túbulo renal proximal, levando à glicosúria e à natriurese, com consequente aumento da diurese osmótica, depleção do volume plasmático e redução da PA. Também, influenciam mecanismos relacionados à patogênese da hipertensão, com impacto positivo sobre a rigidez arterial, disfunção endotelial e estresse oxidativo<sup>46</sup>. Estudos de metanálise de desfechos cardiovasculares com iSGLT-2 apontam para menor incidência de eventos adversos cardiovasculares maiores (11%), mortalidade cardiovascular ou IC (23%), mortalidade por todas as causas (15%), IAM (11%) e mortalidade cardiovascular (16%), mas sem efeito no acidente vascular cerebral<sup>45-47</sup>. Entre os participantes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estabelecida, os eventos cardiovasculares adversos maiores de três pontos, IAM e mortalidade cardiovascular foram menores, diferente da IC, que diminuiu independentemente do quadro inicial de DCVA ou insuficiência cardíaca. Os resultados dos estudos observacionais de vida real, em sua maioria, foram semelhantes em relação à redução de IC e mortalidade cardiovascular e indicaram menor risco de IAM<sup>48-54</sup>.

O papel nefroprotetor dos iSGLT2 tem sido descrito com um efeito de classe, por feedback tubuloglomerular; ou seja, os iSGLT2 promovem um maior aporte de sódio ao longo do néfron que, ao ser detectado pelas células da mácula, estimula contração das arteríolas glomerulares aferentes, protegendo os glomérulos por reduzir a pressão intraglomerular<sup>54,55</sup>. Tanto os ensaios clínicos randomizados como os estudos observacionais de 'vida real', envolvendo pacientes com diabetes tipo 2, descrevem retardo no declínio da taxa de filtração glomerular, menor aparecimento de microalbuminúria, bem como atraso, ou mesmo reversão de progressão da proteinúria, com o uso de iSGLT2<sup>56</sup>.

### 4. Conclusão

Indivíduos com diabetes e hipertensão pertencem ao grupo de muito alto risco cardiovascular. Essas duas doenças estão envolvidas no processo de disfunção endotelial e remodelação vascular, que culmina em maior resistência vascular e contribui

para um ciclo vicioso com aumento da PA. Estudos randomizados e observacionais de vida real têm demonstrado benefícios adicionais das novas terapias, com potencial ação em mecanismos moleculares e celulares, como finerenona, GLP-1ARs e iSGLT2. No entanto, outras alterações subjacentes desencadeadas pela própria hipertensão, obesidade visceral, hiperinsulinemia, resistência insulínica e diabetes induzem à remodelação e disfunção endotelial. Apesar dos avanços no conhecimento, essa relação intensa e perigosa entre DM e HAS precisa ser mais bem compreendida para assegurar a correta proteção.

## Referências

1. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008;207(6):928-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022>
2. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(1):21-33. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20171773>
3. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(3):90-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.08.001>
4. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Arosio M, et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):143-9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1380>
5. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NRC. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes. *Hypertension*. 2011;57(5):891-7. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446>
6. Kurtz TW, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure. *J Hypertens*. 2017;35(11):2214-25. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001458>
7. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension Research*. 2018;41(6):389-93. doi: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>
8. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function. *Circulation*. 2012;126(6):753-67. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
9. Ha EE, Bauer RC. Emerging roles for adipose tissue in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(8):e137-e144. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311421>
10. Sinha S, Haque M. Insulin resistance is cheerfully hitched with hypertension. *Life*. 2022;12(4):564. doi: <https://doi.org/10.3390/life12040564>
11. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
12. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA.  $\beta$ -cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):493-500. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1133>
13. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2016;23(3):175-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4>
14. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-70. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
15. Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197-205. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>
16. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):575-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
17. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *The Lancet*. 2012;380(9841):601-10. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60987-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60987-8)
18. Moreno B, de Faria AP, Ritter AMV, Yugar LBT, Ferreira-Melo SE, Amorim R, et al. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(5):910-7. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13293>
19. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):530-7. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041>
20. Buono F, Crispo S, Pagano G, Rengo G, Petitto M, Grieco F, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with recent diagnosis of essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):166-73. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328365c87d>
21. Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:S86-91. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70019-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70019-5)
22. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1754-9. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241885>
23. Mangmool S, Denkaew T, Parichatikanond W, Kurose H.  $\beta$ -adrenergic receptor and insulin resistance in the heart. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017;25(1):44-56. doi: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.128>
24. Ciccone M, Cortese F, Gesualdo M, Donvito I, Carbonara S, Pergola G. A glycemic threshold of 90 mg/dL promotes early signs of atherosclerosis in apparently healthy overweight/obese subjects. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2017;16(4):288-95. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530317666161205124955>
25. Watanabe S. Carotid hemodynamic alterations in hypertensive patients with insulin resistance. *Am J Hypertens*. 2002;15(10):851-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)02988-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)02988-6)
26. Kosmas CE, Silverio D, Tsomidou C, Salcedo MD, Montan PD, Guzman E. The impact of insulin resistance and chronic kidney disease on inflammation and cardiovascular disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2018;11:117955141879225. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551418792257>
27. Satoh M. Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*.

- 2012;16(4):518-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-012-0646-y>
28. Chaabane C, Coen M, Bochaton-Piallat ML. Smooth muscle cell phenotypic switch. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(5):374-9. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000113>
  29. Chen Z, Natarajan R. Epigenetic modifications in metabolic memory: what are the memories, and can we erase them? *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2022;323(2):C570-82. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00436.2008>
  30. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):327-45. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0135-6>
  31. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):255-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.051>
  32. Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, Taddei S, Empana JP, Stehouwer CDA, et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 2019;73(6):1138-49. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769>
  33. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis.* 2011;218(1):13-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.029>
  34. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Bertoni AG, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;176:108859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108859>
  35. Costantino S, Ambrosini S, Paneni F. The epigenetic landscape in the cardiovascular complications of diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(5):505-11. doi: [10.1007/s40618-018-0956-3](https://doi.org/10.1007/s40618-018-0956-3)
  36. Arnold SV., Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(19):e779-e806. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766>
  37. Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Montero R, et al. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02587-5>
  38. Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12396>
  39. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-84. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
  40. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4169-d4169. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>
  41. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, van der Kolk J, Leher P, Bets D, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2014;275(1):59-70. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12128>
  42. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
  43. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139(17):2022-31. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>
  44. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(9):e722-e759. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000001040>
  45. Wichaiyo S, Saengklub N. Alterations of sodium-hydrogen exchanger 1 function in response to SGLT2 inhibitors: what is the evidence? *Heart Fail Rev.* 2022;27(6):1973-1990. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10220-2>
  46. Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, Radaelli MG, Disoteco O, Sommesse C, et al. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2020;160:105052. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105052>
  47. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Wilding JP, Khunti K, et al. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(22):2497-506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.085>
  48. Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1983-7. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13299>
  49. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation.* 2017;136(3):249-59. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>
  50. Dawwas GK, Smith SM, Park H. Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1):28-36. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13477>
  51. Kim YG, Han SJ, Kim DJ, Lee KW, Kim HJ. Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):91. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0737-5>
  52. Toulis KA, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K, Ghosh S, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in the health improvement network database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1719-25. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3446>
  53. Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Liu J, et al. Cardiovascular outcomes associated with

- canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2018;6:k119. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k119>
54. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
55. Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(Suppl1):i3-12. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz230>
56. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal protection with sgl2 inhibitors: effects in acute and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2022;22(1):39-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01442-z>



*Hipertensão*. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0