



Sociedade
Brasileira
de Hipertensão

sbh.org.br

ISSN-1809-4260
Setembro-Dezembro 2023
Volume 25, Número 3

R e v i s t a
Hipertensão



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Editores Chefes

Rogério Baumgratz de Paula
Márcia Regina Simas Torres Klein

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, Gioviano 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 Dragner, 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
Site: www.sbh.org.br

Produção Editorial

Arquivo Digital

Diretoria 2023/2024

Presidente: Kátia de Angelis
Vice-presidente: Frida Liane Plavnik
1º Secretário: Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz
2º Secretário: Elizabeth Silaid Muxfeldt
1º Tesoureiro: Sandra Lia do Amaral Cardoso
Diretor Científico: Maria Claudia Irigoyen
Presidente Anterior: Luiz A Bortolotto
Diretora Científica da Área Multiprofissional: Grazia Maria Guerra
Diretor de Ensino: Nelson Dinamarco Ludovico
Diretores de Relações Institucionais: Amaury Zatorre Amaral e Martim Elviro de Medeiros Junior
Editores da Revista Hipertensão: Rogério Baumgratz de Paula e Márcia Regina Simas Torres Klein
Representação da Nova Geração: Joao Vicente da Silveira, Leandro Campos de Brito e Michelle Rabello da Cunha

Conselho Científico 2023/2024

Ana Flávia De Souza Moura
Andrea Pio De Abreu
Cibele Isaac Saad Rodrigues
Cláudia Lúcia De Moraes Forjaz
Débora Simões De Almeida Colombari
Dulce Helena Casarini
Evandro José Cesarino
Fernanda Salomão Gorayeb Polacchini
Frida Liane Plavnik
Hélio Salgado
José Fernando Vilela Martins
Luis A. Bortolotto
Mario Fritsch
Nelson Dinamarco
Sandra Lia Do Amaral Cardoso

Índice

Armazenamento de sódio na pele como mecanismo extrarrenal do manuseio do sódio e pressão arterial Frida Liane Plavnik	81
A situação atual da medição não invasiva de pressão arterial no Brasil e seus desafios Rafael Feldmann Faria, Maria Luiza Otero D’Almeida Lamardo, Luciana Casciny Pacifico, Olga Satomi Yoshida	89
Betabloqueadores: indicações no tratamento da hipertensão arterial guiadas pelas comorbidades José Dondici Filho	95
Comprometimento cognitivo na doença renal crônica, muito além da memória Leopoldo Antônio Pires, Ana Laura Maciel de Almeida, Marilise de Andrade Paraizo, Natália Maria da Silva Fernandes	103

Mini-Revisão

Armazenamento de sódio na pele como mecanismo extrarrenal do manuseio do sódio e pressão arterial

Frida Liane Plavnik^{1, #} 

¹Universidade de São Paulo, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. As evidências em favor de um terceiro compartimento onde ocorre armazenamento não osmótico do sódio e o impacto sobre a pressão arterial têm ganhado destaque nos últimos anos. Essa possibilidade modifica o conceito de homeostasia do sódio, envolvendo dois compartimentos, para um modelo de três compartimentos, onde a pele, e mais especificamente, o sistema linfático, exerce um papel extremamente relevante. Esse mecanismo modifica o conceito nefrocêntrico de regulação do sódio e da água. As alterações que ocorrem na derme e culminam com a linfangiogênese parecem ser essenciais para essa regulação extrarrenal. Os estudos realizados em humanos até o momento confirmam os dados obtidos em animais de experimentação. Fica claro, a partir das informações apresentadas, a necessidade de estudos em outras populações de pacientes, visto que existem suposições a favor de a presença do sódio na pele poder ser um marcador de sensibilidade ao sal, além de poder ser relacionado à presença de lesões em órgãos-alvo da doença hipertensiva. Da mesma maneira, deve-se considerar esse novo paradigma um modelo para se estudar melhor as terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: manuseio extrarrenal, sódio, pressão arterial, deposição de sódio na pele.

Recebido: 31 de Outubro de 2023; Aceito: 10 de Dezembro de 2023.

Skin sodium storage and high blood pressure

Abstract. Evidence in favor of a third compartment where non-osmotic sodium storage occurs and the impact on blood pressure has gained prominence in recent years. This possibility changes the concept of sodium homeostasis involving two compartments to a three-compartment model where the skin, and more specifically, the lymphatic system plays an extremely relevant role. This mechanism modifies the nephrocentric concept of sodium and water regulation. Changes occurring in the dermis and culminating in lymphangiogenesis appear to be essential for this extrarenal regulation. Studies carried out on humans to date confirm the data obtained with experimental animals. It is clear from the information presented that there is a need for studies in other patient populations, as there are assumptions in favor of the presence of sodium in the skin being a marker of salt sensitivity, in addition to being related to the presence of damage in hypertensive disease target organs. Likewise, this new paradigm should be considered as a model to better study available therapies.

Keywords: extrarenal handling, sodium, blood pressure, skin sodium deposition.

1. Introdução

A hipertensão arterial (HA), um importante fator de risco modificável para a morbimortalidade cardiovascular em todo o mundo, é responsável por mais de 10 milhões de mortes anualmente¹. Acomete cerca de 30% da população adulta acima de 18 anos e as estimativas para as próximas décadas não são animadoras, indicando um aumento substancial dos casos²⁻³.

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e na perpetuação da elevação da pressão arterial (PA) são complexos e

englobam fatores genéticos, hormonais e ambientais. Recentemente, uma revisão da clássica teoria do mosaico de Page incluiu o sal e a inflamação como alterações centrais⁴.

Do ponto de vista fisiológico, a ingestão elevada de sódio (na forma de cloreto de sódio) é vista como um gatilho importante para o desenvolvimento da HA, e nessa condição, os rins exercem papel fundamental na regulação da resposta hemodinâmica ao consumo elevado de sal⁵.

Nos últimos anos, no entanto, tem-se discutido a deposição do sódio na pele, por meio do mecanismo de acúmulo não

[#]Autor de correspondência. E-mail: fplavnik@terra.com.br.

osmótico de sódio, isto é, sem retenção proporcional de água, atenuando a elevação da PA, ou mesmo como um marcador da sensibilidade ao sódio em alguns indivíduos⁶⁻⁷.

Neste artigo, abordaremos as evidências sobre o armazenamento de sódio na pele como um terceiro compartimento, os mecanismos envolvidos e em quais condições clínicas esse mecanismo tem sido demonstrado.

2. Papel nefrocêntrico do balanço de sódio

A literatura descreve indivíduos que apresentam um traço fisiológico que se manifesta com elevação da PA mediante ingestão excessiva de sódio (Na⁺) e, reversamente, quando expostos a uma dieta pobre em Na⁺ evidencia-se a redução da PA⁸. Essa condição é denominada sensibilidade ao sal (SS). Não são características da SS modificações como diminuição da natriurese ou expansão de volume, mas sim elevação dos níveis pressóricos para a manutenção da homeostasia⁸. Por outro lado, uma parcela de indivíduos não apresenta elevação da PA quando exposta a uma ingestão excessiva de Na⁺, sendo denominados sal-resistentes (SR)⁸.

De acordo com o modelo clássico descrito por Guyton et al.¹¹, a ingestão excessiva de Na⁺ desencadeia uma sequência de eventos que levam à retenção de água com expansão do volume extracelular, aumento do volume plasmático, do retorno venoso e do débito cardíaco, com consequente aumento da PA⁹. Essa alteração, entendida como um defeito (ou incapacidade dos rins) para excretar o Na⁺, é considerada a base da sensibilidade ao sal. Já indivíduos com resistência ao sal conseguem excretar o excedente de Na⁺ sem haver retenção e, consequentemente, sem elevação da PA⁹.

Na presença de níveis pressóricos elevados, há aumento da pressão intraglomerular e da pressão nos capilares peritubulares, com consequente redução da reabsorção de Na⁺ pelo túbulo proximal e aumento da natriurese, resultando em redução da PA por meio de retroalimentação túbulo-glomerular. Esse mecanismo é regulado pela síntese de óxido nítrico (NO) e de angiotensina¹⁰⁻¹².

Outro conceito relacionado à SS refere-se à natriurese pressórica¹⁰. Segundo Guyton et al.¹¹, a ingestão elevada de Na⁺ aumenta o volume circulante, o que por sua vez leva a aumento da pressão de perfusão dos rins e à natriurese, que tende a restaurar o maior volume circulante à normalidade¹⁰. Esse mecanismo de pressão-natriurese evita o aumento da PA decorrente do aumento transitório do volume circulante. Assim, nos indivíduos SS, ocorre um desvio da curva de PA para a direita, isto é, a remoção do Na⁺ guarda relação direta com o aumento da PA^{9-10,14}.

A sensibilidade ao sal (SS) é mais frequentemente observada em idosos, mulheres, afrodescendentes e em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) e resistência à insulina (RI). Apesar da dificuldade prática em diferenciar essas condições na clínica, estima-se que entre 30% e 50% dos hipertensos e 25% dos indivíduos normotensos sejam sensíveis ao sal⁸.

Além do papel central dos rins no manejo do Na⁺ e na fisiopatologia da HA, a interação com outros mecanismos tam-

bém estaria implicada nas alterações que levam ao aumento da PA, como mostra a Figura 1¹⁵.

A RAC1 é uma proteína da família Rho GTPases, necessária para a expressão do receptor mineralocorticoide (MR) nos canais epiteliais de Na⁺ (ENaC) nos túbulos distais e coletores. Na presença de Na⁺, a RAC1 é suprimida, mas paradoxalmente, em indivíduos SS ocorre ativação da RAC1, com ativação dos receptores mineralocorticoides nos canais epiteliais de Na⁺ (ENaC) dos túbulos distais e coletores, e consequente reabsorção de Na⁺¹³.

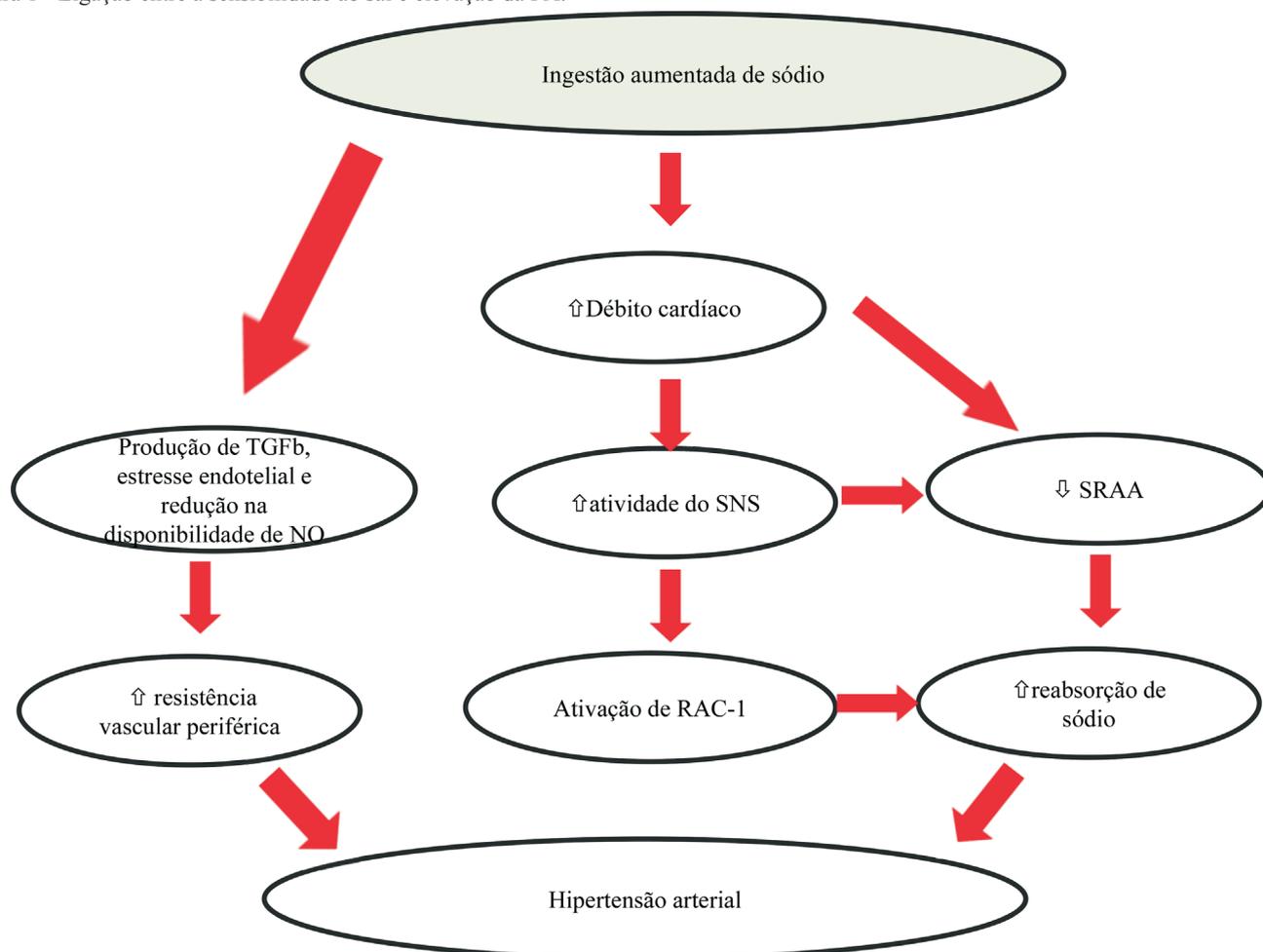
Há, porém, algumas teorias que refutam o conceito de a sensibilidade ao sal depender unicamente de um defeito renal, sugerindo a possibilidade de haver diminuição na resistência vascular renal e periférica em resposta a uma ingestão elevada de sal. Indivíduos SR teriam, assim, maior capacidade de se adaptar ao excesso de Na⁺ em função de uma vasodilatação concomitante ao aumento do débito cardíaco, o que não ocorreria nos indivíduos SS¹⁶⁻¹⁷.

2.1. Distribuição do sódio e água no organismo

Classicamente, a distribuição da água corporal total (ACT) e do Na⁺ corporal total (NaCT) é dividida em dois compartimentos: o fluido intracelular (FIC) e o extracelular (FEC). O FEC é formado pelo compartimento intravascular (IV) e pelo espaço intersticial. A cada ingestão de 140 mEq/L de Na⁺, haveria concomitantemente um acúmulo de cerca de 1 L de água no FEC, de modo a manter a osmolaridade. No entanto, algumas observações de estudos de longo prazo sugerem a existência de um acúmulo não osmótico do Na⁺, isto é, sem retenção proporcional de água, em um terceiro compartimento, reforçando o conceito de haver um mecanismo extrarrenal para a homeostasia do Na⁺^{18,19}.

Entre esses estudos, merecem destaque o estudo Mars 500, que avaliou a excreção urinária de Na⁺ e o conteúdo corporal total de Na⁺ em homens participantes de simulações de voos espaciais, em um desenho onde a ingestão de Na⁺ era fixa (12 g, 9 g e 6 g/dia) durante períodos de 105 ou 250 dias¹⁹. Com a ingestão constante de sal, a excreção diária de Na⁺ exibiu ritmos semanais dependentes de aldosterona. Já as alterações no sódio corporal total exibiram períodos de ritmo mais longos (períodos mensais ou maiores) sem alterações paralelas no peso corporal e na água extracelular. Segundo as conclusões dos autores, essas observações relacionaram-se à excreção urinária de aldosterona e inversamente ao cortisol urinário, sugerindo controle hormonal rítmico, independentes da PA ou da água corporal, independentemente da ingestão de sal¹⁹. Engberink et al.¹⁸, por sua vez, avaliaram a excreção de Na⁺ e água em indivíduos saudáveis após infusão de solução salina hipertônica e observaram que a recuperação de Na⁺ na urina foi apenas metade da quantidade esperada, indicando que parte do Na⁺ infundido foi retida em uma forma osmoticamente inativa¹⁸.

Figura 1 - Ligação entre a sensibilidade ao sal e elevação da PA.



Adaptado de Cowley¹⁵. TGFβ - Fator de crescimento tumoral- beta; RAC1 Rho-guanina trifosfato hidroxilase-1; SNS - sistema nervoso simpático; SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona.

3. Pele como o terceiro compartimento para armazenamento do sódio

A pele é o principal compartimento do líquido extracelular (LEC), incorporando um alto volume de eletrólitos, incluindo sódio, cloreto e água²⁰.

A pele é formada por três camadas: a epiderme (que tem função de barreira física), a derme (relativamente acelular, formada por fibroblastos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos em uma matriz extracelular de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos [GAGs], sendo também uma fonte importante de óxido nítrico [NO], superando em até dez vezes os níveis da circulação) e a hipoderme, que é formada basicamente por células de gordura. O papel do acúmulo de sódio na derme tem sido amplamente investigado em função de sua composição e a partir das evidências experimentais e clínicas^{21,22}.

Os primeiros estudos, realizados há mais de um século, já indicavam o papel da pele como depósito para o sódio, o cloro e a água a partir de medidas químicas diretas²³⁻²⁵, mas somente no final da década de 1970 Ivanova et al.²⁶ mostraram que havia aumento de Na⁺ na pele de ratos brancos frente à maior ingestão

de Na⁺ pela dieta, observando também que isso ocorria por meio de uma associação com maior teor de glicosaminoglicanos (GAGs) sulfatados²⁶. Os GAGs são cadeias de polissacarídeos lineares carregados negativamente, o que facilitaria o armazenamento não osmótico de Na⁺ no interstício²⁷.

Em 2002, Titze et al.⁷ propuseram pela primeira vez a conexão entre o Na⁺ na pele, GAGs e PA⁷. Os trabalhos desse grupo revelaram que a polimerização dos GAGs facilitaria o armazenamento de Na⁺ osmoticamente inativo na pele, permitindo que as concentrações de Na⁺ na pele aumentassem até 180-190 mEq/L sem aumentos proporcionais no conteúdo de água^{7,28-29}. Esse armazenamento osmoticamente inativo de Na⁺ poderia, portanto, servir como um mecanismo para tamponar o volume e a PA após alterações na ingestão de sal²⁸⁻²⁹.

Chachaj et al. avaliaram marcadores para o fenótipo linfático, entre eles, CD68 (número de macrófagos), D2-40 (densidade dos vasos linfáticos), concentrações séricas dos fatores de crescimento do endotélio-C (VEGF-C) e D (VEGF-D), sendo estes potentes fatores linfangiogênicos³⁰. Noventa e um pacientes submetidos a cirurgias eletivas do abdômen tiveram amostras de tecido avaliadas, sendo que 43 eram hipertensos, 14 apresen-

tavam hipertensão resistente e 34 normotensos serviram como grupo controle. Os resultados do estudo mostraram que o conteúdo de Na⁺ foi maior no grupo de hipertensos resistentes, em comparação com os controles. Em relação aos potenciais marcadores, foi observado maior acúmulo de macrófagos na pele e níveis séricos menores de VEGF-C nos hipertensos resistentes, apoiando a hipótese de que a pele está envolvida na patogênese da hipertensão em humanos³⁰.

3.1. Mecanismo extrarrenal de acúmulo de sódio

Para entendermos como funciona esse terceiro compartimento, isto é, o mecanismo extrarrenal com função de tamponamento do excesso de Na⁺ ingerido, é importante pontuar que, em condições de normalidade e considerando que existe equilíbrio no volume extracelular (VEC), o excedente de Na⁺ é rapidamente mobilizado para a corrente sanguínea para depuração renal³¹.

Já em uma situação de ingestão excessiva de Na⁺, a capacidade de ligação do Na⁺ aos glicosaminoglicanos (GAGs) é excedida, provavelmente devido ao aumento da densidade da carga negativa dos GAGs decorrente de maiores síntese³², polimerização e grau de sulfatação³³, resultando em hipertonicidade do meio. Essa hipertonicidade leva a uma sequência de eventos, com invasão e infiltração de macrófagos. Os macrófagos ativados levam ao aumento da expressão do fator nuclear das células T ativadas 5 (NFAT5), também conhecido como *tonicity-responsive enhancer binding protein* (TonEBP). O NFAT5 é um fator de transcrição, e sua ativação leva à secreção pelos macrófagos do fator de crescimento endotelial vascular-C (VEGF-C), que é o principal fator de crescimento dos capilares linfáticos da pele, por meio do receptor VEGFR-3, promovendo hiperplasia do sistema linfático cutâneo (linfangiogênese). Essa linfangiogênese resulta em maior capacidade desse sistema em acomodar e devolver à circulação o Na⁺ e o volume que são liberados no interstício, além de promover maior densidade do capilar linfático³³⁻³⁵. O VEGF-C também promove aumento da expressão e atividade da NO sintase endotelial (eNOS)³⁵.

O estímulo à linfangiogênese decorrente do VEGF-C pode ser visto como um mecanismo de tamponamento que mantém a PA dentro da normalidade frente a uma maior ingestão de Na⁺. Já a maior produção de NO resultaria em vasodilatação local, compensando o excesso de Na⁺ extracelular e a retenção de volume³⁵.

O grupo de Machnik et al.³⁵ também sugeriu que os vasos linfáticos novos e vasos hiperplásicos permitiriam uma maior capacidade de transporte de Na⁺ do capilar linfático para a circulação, com subsequente remoção pelos rins³⁵. Para confirmar essas observações, esses autores mostraram que a inibição dos mecanismos de tamponamento na pele, mediante depleção de macrófagos ou por inibição da sinalização do VEGF-C, em animais expostos a uma dieta rica em sal, resultou em aumento do volume de água extracelular e da PA³⁴⁻³⁵.

No entanto, o mecanismo exato para explicar a relação entre a deposição de Na⁺ na pele e a PA ainda é motivo de estudos. Entre os mecanismos discutidos, estão a maior rarefação capilar,

a redução da densidade dos capilares (que media alterações nos níveis pressóricos por alterar a resistência vascular periférica³⁶⁻³⁸), a proporção fator induzível por hipóxia-1 α :HIF-2 α que interfere na síntese da óxido nítrico sintase 2 (NOS 2)³⁹ e ainda uma possível lesão no glicocálice endotelial⁴⁰⁻⁴¹. Embora não existam evidências claras, esses mecanismos poderiam explicar a maior dificuldade na mobilização do Na⁺ depositado na pele para a circulação.

A Figura 2 apresenta de forma simplificada o mecanismo proposto para o acúmulo de sódio na pele.

3.2. Estudos em humanos que avaliaram a deposição de sódio na pele

Há evidências na literatura que confirmam o impacto da deposição de sódio em humanos, quer em indivíduos normotensos, quer em hipertensos e/ou portadores de outras condições, como pacientes com doença renal crônica ou diabetes, que têm sido avaliadas pela utilização de ressonância magnética marcada com Na²³ (²³Na-RNM)⁴².

Estudos realizados até agora mostram que o sódio na pele está positivamente associado à PA³⁰. Em pacientes com hipertensão refratária, foi observado aumento do conteúdo tecidual de Na⁺ em comparação aos controles⁴³⁻⁴⁴.

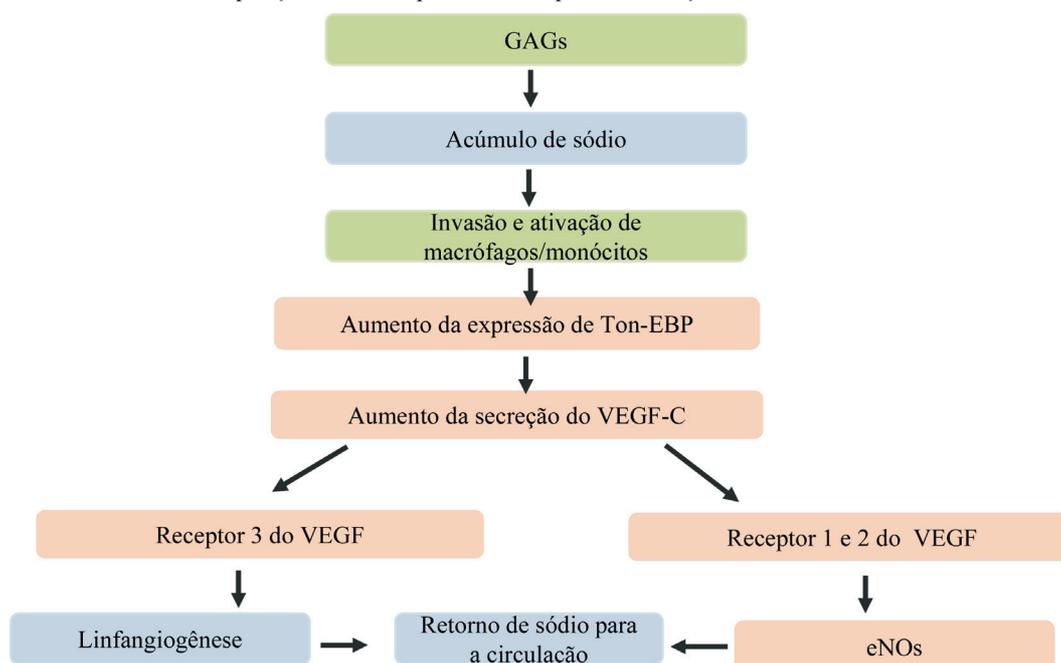
Além da associação com a elevação da PA, Schneider et al.⁴⁵, avaliaram o papel do sódio na pele por meio de ²³Na-RNM, como biomarcador das lesões em órgãos-alvo em pacientes com doença renal crônica em estágios iniciais. Os autores observaram correlação positiva do conteúdo de Na⁺ com a PA sistólica, e também que o Na⁺ foi preditor forte e independente da hipertrofia ventricular esquerda (HVE)⁴⁵. Similarmente, Kannenkeril et al.⁴⁶, demonstraram que pacientes diabéticos tipo 2 apresentaram maior acúmulo de Na⁺ na pele e nos músculos, quando comparados a pacientes hipertensos⁴⁶.

Estudos em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise (HD) mostraram que a avaliação da função da pele como um tampão para o Na⁺ usando ²³Na-RNM resultou em melhor remoção do Na⁺ da pele (~19%) após o procedimento dialítico, sendo esse achado influenciado pela idade e os níveis séricos de VEGF-C, que, na verdade, exerceriam um papel de facilitador do fluxo de Na⁺ entre o interstício e a circulação sistêmica⁴⁷. Já a comparação de pacientes em HD com controles saudáveis indicou que pacientes em HD tinham maior conteúdo de Na⁺ na pele, e esse resultado mostrou relação com a idade e com o declínio nos níveis séricos de VEGF-C⁴⁷.

Outro estudo do grupo de Kopp et al.⁴⁸, em pacientes diabéticos em HD comparados a pacientes não diabéticos, também mostrou maior concentração de Na⁺ entre diabéticos em HD versus não diabéticos, sugerindo que o metabolismo alterado da glicose estava associado aos distúrbios no conteúdo de Na⁺ e água nos tecidos⁴⁸.

Se considerarmos as populações estudadas, observa-se que o maior armazenamento de Na⁺ na pele parece ocorrer em indivíduos idosos, hipertensos ou em pacientes com doenças concomitantes, como doença renal crônica e diabetes, populações que sabidamente apresentam o traço de sensibilidade ao sal.

Figura 2 - Mecanismos envolvidos na deposição de Na⁺ na pele e retorno para a circulação.



eNos-óxido nítrico sintase endotelial; GAGs-glicosaminoglicanos; Ton-EBP-proteína de ligação do acentuador de resposta à tonicidade; VEGF-fator de crescimento endotelial vascular.

4. Uso de medicação e redução do sódio na pele

Não existem dados consistentes quanto ao benefício dos medicamentos anti-hipertensivos para a redução do Na⁺ acumulado na pele. No entanto, algumas medicações mostraram dados preliminares de redução do sódio tecidual por meio da ²³Na-RNM. Entre eles, podemos citar os diuréticos de alça⁴⁹, bem como os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2)⁵⁰. Tanto a dapaglifozina (em uma população de pacientes diabéticos)⁵⁰ como a empaglifozina (em uma população de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção menor ou igual a 49%)⁵¹ foram estudadas para avaliar o impacto na redução de Na⁺ na pele. Em ambos os estudos, foi demonstrada redução significativa do conteúdo de Na⁺ na pele; os mecanismos que levaram a essa redução não são claros. As hipóteses aventadas incluem um efeito direto do fármaco, uma consequência da redução prolongada na excreção renal de Na⁺⁵⁰, uma redução no microedema (possivelmente microedema intersticial miocárdico) subclínico e/ou a ligação não osmótica de Na⁺ na pele⁵¹.

5. Perspectivas

Os dados apresentados indicam que o balanço de sódio parece, de fato, contar com um terceiro compartimento que permite o acúmulo não osmótico de sódio, com ações de tamponamento de volume e manutenção dos níveis pressóricos. Até o momento, parte desse mecanismo foi elucidada, mas há ainda outras possibilidades que deverão ser avaliadas, como o impacto da inflamação, o comprometimento do glicocálice endotelial e a melhor caracterização das estruturas envolvidas. Fato é que esse

mecanismo se mostra muito intrigante e merece mais atenção, não só como um potencial indicador de sensibilidade ao sal, mas também como um eventual alvo terapêutico para pacientes com diabetes melito, doença renal crônica e hipertensão arterial refratária, entre outras condições. Da mesma maneira, os resultados favoráveis dos inibidores de SGLT-2 sinalizam para um potencial agente terapêutico, além das indicações consagradas como diabetes melito, insuficiência cardíaca e doença renal crônica.

Referências

1. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178:28-36.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation.* 2016;134(6):441-50.
3. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015;386(10010):2287-323.
4. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension *Cellular & Molecular Immunology.* 2022; 19:561-76.
5. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Br Med J.* 1988;297(6644):319-28.

6. Heer M, Baisch F, Kropp J, Gerzer R, Drummer C. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278: F585-95.
7. Titze J, Maillat A, Lang R, Gunga HC, Johannes B, Gauquelin-Koch G, et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:508-16.
8. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Burszty M, Cook NR, et al. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68: e7-46.
9. Guyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Phys.* 1990;259(5):R865-77.
10. Hall JE, Guyton AC, Coleman TG, Mizelle HL, Woods LL. Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis. *Fed Proc.* 1986; 45:2897-903.
11. Guyton AC, Young DB, DeClue JW, Trippodo N, Hall JE. Fluid balance, renal function, and blood pressure. *Clin Nephrol.* 1975; 4:122-6.
12. Lu Y, Wei J, Stec DE, Roman RJ, Ge Y, Cheng L, et al. Macula densa nitric oxide synthase 1beta protects against salt-sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2346-56.
13. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med.* 2012;44:S119-26.
14. Guyton AC. Blood pressure control - special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991;252(5014):1813-6.
15. Cowley AW Jr. Salt and hypertension - future directions. *Hypertension.* 1991;17:1205-10.
16. Morris RC, Schmidlin O, Sebastian A, Tanaka M, Kurtz TW. Vasodysfunction that involves renal Vasodysfunction, not abnormally increased renal retention of sodium, accounts for the initiation of salt-induced hypertension. *Circulation.* 2016;133:881-3.
17. Laffer CL, Scott RC, Titze JM, Luft FC, Eljovich F. Hemodynamics and salt-and-water balance link sodium storage and vascular dysfunction in salt-sensitive subjects. *Hypertension.* 2016;68(1):195-203.
18. Olde Engberink RHG, Rorije NMG, van den Born B-JH, Vogt L. Quantification of nonosmotic sodium storage capacity following acute hypertonic saline infusion in healthy individuals. *Kidney Int.* 2017;91(3):738-45.
19. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na⁺ balance. *Cell Metab.* 2013;17(1):125-31.
20. Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 1993;73:1-78.
21. Goldsmith LA. *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin.* Oxford: Oxford University Press; 1991.
22. Mowbray M, McLintock S, Weerakoon R, Lomatschinsky N, Jones S, Rossi AG, et al. Enzyme-independent NO stores in human skin: quantification and influence of UV radiation. *J Invest Dermatol.* 2009;129(4):834-42.
23. Wahlgren V, Magnus R. Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. *Archiv Experiment Pathol Pharmacol.* 1909;61(2-3):97-112.
24. Urbach E, LeWinn EB. *Skin diseases, nutrition and metabolism.* New York: Grune & Stratton; 1946. p. 23-24.
25. Carruthers C. *Biochemistry of skin in health and disease.* American 552 lecture series 505. Illinois: Charles C Thomas; 1962. p. 131-47.
26. Ivanova LN, Archibasova VK, IS S. Sodium-depositing function of the skin in white rats. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1978;64(3):358-63.
27. Wiig H, Luft FC, Titze JM. The interstitium conducts extrarenal storage of sodium and represents a third compartment essential for extracellular volume and blood pressure homeostasis. *Acta Physiol (Oxf).* 2018;222(3):e13006.
28. Titze J, Lang R, Ilies C, Schwind KH, Kirsch KA, Dietsch P, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(6):F1108-17.
29. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(1):H203-8.
30. Chachaj A, Pula B, Chabowski M, Grzegorzóka J, Szahidewicz-Krupska E, Karczewski M, et al. Role of the lymphatic system in the pathogenesis of hypertension in humans. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(2):140-6.
31. Pitts, R.F. *Physiology of the kidney and body fluids.* ?In: Year book medical publishers. Incorporated; Second Edition.: Editora; Chicago 1974. p. 11-34.
32. Marvar PJ, Gordon FJ, Harrison DG. Blood pressure control: salt gets under your skin. *Nat Med.* 2009;15(5):487-8.
33. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:385-92.
34. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 2009;15(5):545-52.
35. Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, Goss J, Wagner H, van Rooijen N, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension.* 2010;55:755-61.
36. Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, MacGregor GA. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(2):265-8.
37. Antonios TFT, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33(4):998-1001.
38. He FJ, Marciniak M, Markandu ND, Antonios TF, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on skin capillary rarefaction in white, Black, and Asian individuals with mild hypertension. *Hypertension.* 2010;56(2):253-9.
39. Takeda N, O'Dea EL, Doedens A, Kim J-W, Weidemann A, Stockmann C, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF-alpha isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis. *Genes Dev.* 2010;24(5):491-501.
40. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, Olde Egbink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2007;454(3):345-59.
41. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Bioeng.* 2007;9(1):121-67.
42. Chachaj A, Stanimirova I, Chabowski M, Gomulkiewicz A, Hodurek P, Glatzel-Plucinska N. et al. Sodium accumulation in the skin is associated with higher density of skin lymphatic vessels in patients with arterial hypertension. *Adv Med Sci* 2023;68(2):276-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2023.08.001>
43. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, et al., ²³Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension.* 2011;59(1):167-72.
44. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Müller DN, et al., ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium

- in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2013;61(3):635-40.
45. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C, et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1867-76.
46. Kannenkeril D, Karg MV, Bosch A, Ott C, Linz P, Nagel AM, et al. Tissue sodium content in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(7):485-9.
47. Dahlmann A, Dörfelt K, Eicher F, Linz P, Kopp C, Mössinger I, et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;87(2):434-41.
48. Kopp C, Linz P, Maier C, Wabel P, Hammon M, Nagel AM, et al. Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by ²³Na magnetic resonance imaging. *Kidney Int*. 2018;93(5):1191-7.
49. Hammon M, Grossmann S, Linz P, Kopp C, Dahlmann A, Garlich C, et al., ²³Na Magnetic resonance imaging of the lower leg of acute heart failure patients during diuretic treatment. *PloS One*. 2015;10(10):e0141336.
50. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):5.
51. Kolwelter J, Kannenkeril D, Linz P, Jung S, Nagel AM, Bosch A. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial. *Clinical Research in Cardiology*. 2023;112:134-44. doi <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02119-7>



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

Artigo

A situação atual da medição não invasiva de pressão arterial no Brasil e seus desafios

Rafael Feldmann Farias^{1, #} , Maria Luiza Otero D'Almeida Lamardo², Luciana Casciny Pacifico², Olga Satomi Yoshida²

¹Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, Diretoria de Metrologia Legal, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo, Unidade de Tecnologias Regulatórias e Metrológicas, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. A hipertensão é uma condição crônica relacionada a diversas causas de mortalidade. Para diagnosticá-la e tratá-la corretamente, a medição não invasiva da pressão arterial é imprescindível e deve ser feita utilizando um esfigmomanômetro. No entanto, a diversidade de modelos desse instrumento disponíveis no mercado e a facilidade de aquisição podem minimizar a importância na observação dos requisitos que devem ser atendidos para que as medições realizadas apresentem resultados confiáveis e úteis. Dessa forma, este artigo apresenta um panorama do controle realizado no Brasil sobre os esfigmomanômetros, alguns resultados decorrentes disso e os principais desafios que precisam ser superados para sua melhoria.

Palavras-chave: pressão arterial, esfigmomanômetro, metrologia.

Recebido: 20 de Outubro de 2023; Aceito: 10 de Dezembro de 2023.

The current situation of non-invasive blood pressure measurement in Brazil and its challenges

Abstract. Hypertension is a chronic condition that is related to various causes of mortality. To diagnose and treat it correctly, non-invasive measurement of blood pressure is essential and should be performed using a sphygmomanometer. However, the diversity of models of this instrument available in the market and ease of acquisition may downplay the importance of observing requirements that must be met for the measurements to yield reliable and useful results. Thus, this article provides an overview of the control carried out in Brazil regarding sphygmomanometers, some results arising from this, and the main challenges that need to be overcome for their improvement.

Keywords: blood pressure, sphygmomanometer, metrology.

1. A medição não invasiva de pressão arterial

A pressão arterial é exercida pelo sangue ao passar pelas artérias e, por ser um sinal vital, consiste em uma medição amplamente realizada, tanto em ambientes hospitalares e clínicas como em consultórios médicos. Valores elevados de pressão arterial (PA) têm sido tradicionalmente associados ao risco de cardiopatia isquêmica, acidente vascular encefálico (AVE), doença renal crônica (DRC) e mortalidade precoce.

A questão de saúde relacionada à pressão arterial, por sua significância, gerou movimentos de criação de várias sociedades

voltadas especificamente a esse assunto. No Brasil, em 1991, foi criada a Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), cuja missão é estimular o intercâmbio de informações e a pesquisa sobre hipertensão arterial e moléstias cardiovasculares entre cientistas e profissionais da saúde brasileiros.

A Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), o Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA-SBC) e a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) lançaram as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020¹. O trabalho, fruto da dedicação de especialistas das três sociedades com vasta experiência na área, reúne todo o

[#]Autor de correspondência. E-mail: rffarias@inmetro.gov.br..

conhecimento acumulado dos últimos anos voltado para o cenário nacional, sendo assim bastante completo, extenso e de grande utilidade.

O documento Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020¹, em seu item 3 (Diagnóstico e Classificação), indica que a pressão arterial deve ser medida em toda a avaliação por médicos, de qualquer especialidade, e por todos os profissionais da saúde devidamente capacitados. No entanto, exclusivamente aos médicos cabe o diagnóstico de hipertensão arterial e seus fenótipos, assim como a conduta relacionada a tais diagnósticos.

A necessidade do controle frequente da pressão arterial fez com que cidadãos comuns também passassem a controlar amiúde sua pressão em seus domicílios, por meio de equipamentos adquiridos no mercado, levando a um aumento da oferta de equipamentos e modelos de medidores de pressão. Esse tipo de medição também foi recentemente incorporado dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) para diagnóstico de hipertensão, de acordo com a Portaria SECTICS/MS nº 22, de maio de 2023, que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a monitorização residencial da pressão arterial para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em adultos com suspeita da doença, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde².

O equipamento empregado para a medição de pressão arterial é denominado esfigmomanômetro, sendo os mais comuns os não invasivos, visto que a punção arterial não é necessária. Eles realizam a medição da pressão através da oclusão e liberação da circulação de sangue pelas artérias, por meio de uma braçadeira que envolve o membro do paciente, bomba de ar, válvula de exaustão e um manômetro.

Existem vários tipos de esfigmomanômetros não invasivos, sendo os mais usuais os mecânicos, aplicados no braço, e os eletrônicos, nesse caso aplicados no braço ou no punho. No caso dos esfigmomanômetros mecânicos, o manômetro pode ser de dois tipos: a. O Manômetro de líquido manométrico consiste em uma coluna preenchida com um líquido cuja densidade é conhecida, de modo que seu deslocamento dentro da coluna é proporcional à pressão aplicada na braçadeira. Devido ao fato de o líquido mais utilizado ser o mercúrio, esse tipo de manômetro está em desuso desde a Resolução da Anvisa nº 145, de 21 de março de 2017³, que entrou em vigor em 2019 e proibiu em todo o território nacional a fabricação, importação e comercialização, assim como o uso em serviços de saúde, dos termômetros e esfigmomanômetros com coluna de mercúrio. Essa resolução baseou-se na Convenção de Minamata sobre Mercúrio, firmada pela República Federativa do Brasil em Kumamoto em 10 de outubro de 2013, com o objetivo de eliminar o uso dessa substância em diversos produtos. Em 14 de agosto de 2018, o Presidente da República assinou o Decreto nº 94170⁴ que promulga a Convenção de Minamata sobre o mercúrio.

b. O Manômetro aneroide consiste no deslocamento de um ponteiro sobre uma escala graduada a partir da expansão ou retração de pequenas câmaras de ar, conhecidas como diafragmas.

Para realizar a medição com esfigmomanômetro mecânico, emprega-se o método auscultatório, que utiliza um estetoscópio colocado sobre a artéria braquial, distal ao manguito, para

escutar os sons, conhecidos como de Korotkoff, ouvidos de uma artéria ocluída à medida que a pressão sobre ela é lentamente diminuída. Quando o manguito é inflado até interromper o fluxo arterial, nenhum som é escutado no estetoscópio, mas à medida que a artéria vai sendo descomprimida, são gerados os sons de Korotkoff, pelo fluxo sanguíneo pulsátil; quando a artéria está totalmente descomprimida, nenhum som é escutado no estetoscópio. Há cinco fases do som de Korotkoff^{5,6}:

- Fase I: inicia-se com pulsações fracas (marcador da pressão arterial sistólica);
- Fase II: manutenção das pulsações fracas com a presença de sons sibilantes;
- Fase III: pulsações mais fortes com o desaparecimento dos sons sibilantes;
- Fase IV: abafamento das pulsações;
- Fase V: interrupção completa do som (marcador da pressão arterial diastólica).

Por sua vez, o esfigmomanômetro eletrônico pode ser automático ou semiautomático, sendo no segundo caso necessário o uso da pera. Para realizar a medição, emprega-se o método oscilométrico, que consiste na medição da amplitude de pulsos gerados no interior da braçadeira à medida que esta infla e comprime o braço do paciente. No caso dos esfigmomanômetros automáticos, o paciente pode realizar a medição sem auxílio médico. Após a leitura do manual de instruções, basta colocar o manguito no braço, ligar o equipamento e aguardar o resultado da medição. Nessa categoria de instrumento também estão incluídos os relógios inteligentes (*smartwatches*).

A pressão arterial também pode ser medida por método indireto, utilizando a técnica fotopletismográfica, registrada no dedo⁷. Nesse método, uma fonte de luz monocromática é aplicada sobre o tecido do dedo, medindo-se a intensidade da luz transmitida ou refletida, que varia de acordo com as mudanças no volume sanguíneo. Essa técnica não apenas possibilita a medição da pressão arterial de forma contínua, mas também é usada para monitorar a saturação de oxigênio e detectar doenças vasculares periféricas⁸.

A medição da pressão arterial por meio dos equipamentos mencionados, embora à primeira vista possa parecer um procedimento simples, na realidade envolve inúmeras variáveis, relacionadas aos equipamentos e aos procedimentos de medição. Além disso, a pressão arterial de um indivíduo é uma condição multifatorial, podendo ser influenciada por fatores genéticos e epigenéticos.

Considerando a importância das medições realizadas pelos esfigmomanômetros para o diagnóstico e monitoramento da pressão arterial, torna-se necessário o controle da qualidade dos instrumentos disponibilizados no mercado.

2. O controle brasileiro sobre esfigmomanômetros

No Brasil, as atividades de fabricação, importação, venda, uso e manutenção de esfigmomanômetros precisam atender aos requisitos determinados por dois órgãos: a Anvisa e o Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro).

2.1. Controle da Vigilância Sanitária exercido pela ANVISA

O controle sanitário na área da saúde é justificado pela grande diversidade e pelos diferentes níveis de complexidade de dispositivos e produtos aplicados na realização de procedimentos médicos, odontológicos e fisioterápicos, assim como no diagnóstico, tratamento, reabilitação ou monitoramento de pacientes. Todos esses dispositivos e produtos oferecem variados graus de risco aos usuários e aos profissionais de saúde.

Para esse controle, podem ser adotadas várias estratégias, entre as quais podemos citar a elaboração de normas e regulamentos que estabelecem regras e padrões para a garantia da qualidade e da segurança dos produtos, além dos requisitos de registro e cadastramento de tais dispositivos e produtos. No Brasil, esse controle e essa vigilância são realizados pela Anvisa.

No caso de dispositivos médicos, as regras para classificação de risco, os regimes de notificação e de registro, os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos estão estabelecidos pela Anvisa na Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 751, de 15 de setembro de 2022⁹. De acordo com essa resolução, os esfigmomanômetros são classificados como dispositivos com classe de risco médio (Classe de Risco II) e estão sujeitos a notificação, pois são dispositivos não invasivos que, de alguma forma, entram em contato com a pele dos usuários.

No entanto, a RDC n° 27, de 21 de junho de 2011¹⁰, estabelece a obrigatoriedade da certificação de equipamentos sob regime de Vigilância Sanitária, incluindo os esfigmomanômetros. Essa certificação é regida, basicamente, pela Portaria Inmetro n° 384, de 18 de dezembro de 2020¹¹, que estabelece os requisitos de avaliação da conformidade e pela Instrução Normativa da Anvisa n° 49, de 22 de novembro de 2019¹², que estabelece a lista de normas técnicas que devem ser atendidas por cada produto, sendo que no caso de esfigmomanômetros aplica-se a norma ABNT NBR ISO/IEC 80601-2-30¹³.

Uma vez que o modelo de esfigmomanômetro atenda aos requisitos da certificação, o fabricante ou o importador deve juntar a documentação necessária e solicitar à Anvisa o registro. Ao ser concedido, permite a fabricação ou importação dos lotes que serão comercializados. Enquanto o registro for válido, o fabricante ou importador passa por avaliações periódicas referentes ao processo de fabricação e os instrumentos vendidos e em uso no país são monitorados por meio da Tecnovigilância¹⁴, que consiste em um sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde na fase de pós-comercialização.

2.2. Controle metrológico legal exercido pelo Inmetro

O controle exercido pela Anvisa baseia-se em um conjunto de normas técnicas da série ISO/IEC 80601, referentes a equipamentos eletromédicos¹⁵, que apresentam requisitos voltados à segurança básica e ao desempenho essencial. Essas duas características referem-se à ausência de riscos inaceitáveis que possam resultar em danos físicos ao paciente ou operador causados pelo equipamento.

Contudo, o esfigmomanômetro é um instrumento de medição cujo resultado é utilizado como base para a decisão de um diagnóstico ou monitoramento. Ou seja, se esse resultado não refletir a verdadeira condição do paciente, um tratamento desnecessário pode ser realizado ou uma intervenção médica necessária pode deixar de ocorrer. Portanto, o erro de medição é uma característica intrínseca que também pode causar dano ao paciente, mas de maneira indireta. Para avaliar o desempenho metrológico dos esfigmomanômetros, o Inmetro estabeleceu um controle legal, atualmente descrito pelo Regulamento Técnico Metrológico (RTM) anexo à Portaria Inmetro n° 341, de 09 de agosto de 2021¹⁶. Esse regulamento estabelece que os esfigmomanômetros devem ser construídos com materiais adequados e possuir características capazes de assegurar a confiabilidade metrológica das medições feitas por eles. Além disso, o desempenho dos esfigmomanômetros deve atender a erros máximos admissíveis, considerando requisitos relacionados à braçadeira, à válvula de deflação, ao dispositivo indicador, à influência de temperatura e umidade e a choques mecânicos, bem como a vários outros requisitos específicos para os esfigmomanômetros eletrônicos e mecânicos, respectivamente. Essas informações devem estar presentes nos equipamentos e nos manuais de operação dos mesmos.

O regulamento também estabelece o controle em cada fase da vida útil do esfigmomanômetro. Antes de iniciar a venda em território nacional, o requerente (fabricante ou importador) deve submeter o instrumento ao Inmetro para Avaliação do Modelo. Caso seja aprovado, ele recebe uma marca de Aprovação de Modelo e a fabricação ou importação pode ser realizada. Cada unidade fabricada ou importada só pode ser colocada no mercado após a checagem do atendimento a alguns requisitos (Verificação Inicial). Uma vez vendido, o esfigmomanômetro deve passar por uma avaliação anual (Verificação Periódica) ou toda vez que passar por alguma manutenção (Verificação Após Reparo). Ambas as verificações são realizadas pelos órgãos delegados do Inmetro, que atuam em todos os estados da federação.

De acordo com dados disponíveis no endereço eletrônico do Inmetro¹⁷, de 2017 até março de 2023, foram publicadas 46 portarias de aprovação de modelos de esfigmomanômetros, conforme indicado no Quadro 1. No entanto, o número de modelos aprovados foi de 56, considerando que em alguns casos são aprovados mais de um modelo em uma única portaria.

Para se ter uma ideia da importância desse controle, um estudo conduzido por Faria e Santos¹⁸ no período de 2018 a 2020, publicado em 2021, revelou que 46% dos esfigmomanômetros submetidos à Avaliação de Modelo nesse período foram reprovados. Além disso, os autores observam que, caso não houvesse esse tipo de controle metrológico, praticamente metade dos modelos comercializados no país durante esse período estaria em desacordo com as recomendações da Organização Internacional de Metrologia Legal (OIML), que normalmente são a base dos Regulamentos Técnicos Metrológicos.

As reprovações ocorreram devido a não conformidades em relação aos requisitos presentes no RTM¹⁵. Faria e Santos¹⁸ destacam como motivos frequentes a não correção das não conformidades pelo requerente da avaliação dentro do prazo estipulado e as não conformidades encontradas nos relatórios de

Quadro 1 - Número de portarias de aprovação de modelos de esfigmomanômetros não invasivos emitidas no Brasil entre 2017 e março de 2023¹⁷.

Ano	Origem	Modo de pressurização	Método de medição	Número de portarias publicadas
2017	China Brasil, EUA e Japão	Automático	Oscilométrico	5
2018	China, Alemanha e Brasil	Manual e automático	Auscultatório (mecânico e aneróide) e oscilométrico	14
2019	China e Brasil	Manual e automático	Auscultatório (mecânico e aneróide) e oscilométrico	6
2020	China e Japão/Vietnã	Automático	Oscilométrico	12
2021	EUA, China e Japão/Vietnã	Automático	Auscultatório e oscilométrico	6
2022	China	Automático	Oscilométrico	2
2023	China	Adulto	Oscilométrico	1

investigação clínica, necessários para demonstrar que o instrumento consegue realizar a medição em diferentes tipos de pacientes.

Além desse controle, o Inmetro também promove ações de conscientização, como a publicação do Guia Medidores de Pressão Arterial¹⁹, que oferece orientações básicas para a compra e uso de esfigmomanômetros, incluindo a recomendação de ler atentamente os manuais dos equipamentos fornecidos pelos fabricantes.

3. Os principais desafios

A medição não invasiva da pressão arterial apresenta alguns desafios por medir uma grandeza vinculada ao corpo humano. O erro de medição de um esfigmomanômetro só pode ser adequadamente avaliado por meio de uma investigação clínica, que consiste em uma análise estatística do seu comportamento diante de um grupo de pacientes ou voluntários. Contudo, esse processo é complexo, demorado e custoso, o que inviabiliza sua execução de forma rotineira.

Simuladores de pressão arterial disponíveis no mercado podem ser utilizados para calibração de esfigmomanômetros, desde que sua rastreabilidade e exatidão de medição sejam asseguradas. Sem isso, o simulador apenas avalia a capacidade do sensor de pressão de indicar a pressão corretamente, sem verificar outros componentes do dispositivo, como o software responsável pelo cálculo dos valores de pressão arterial²⁰. A situação torna-se ainda mais complexa quando se consideram os dispositivos *wearables*. Devido à miniaturização e à evolução da inteligência artificial, esses equipamentos têm incorporado diversas funções, incluindo a medição de pressão arterial não invasiva por métodos que exigem novas soluções para avaliar o erro de medição. Para enfrentar esses desafios, é necessário o desenvolvimento de estudos e pesquisas com objetivos claros, geralmente envolvendo equipes multidisciplinares.

O avanço tecnológico trouxe os dispositivos automatizados para medição da pressão arterial, substituindo os métodos manuais de medida auscultatória por esfigmomanômetros de mercúrio. Como esse processo se iniciou na década de 1970, as fontes de erro associadas a esses medidores são conhecidas²¹. Também houve uma preocupação constante em compreender melhor os equipamentos medidores de pressão. Recentemente, a

European Society of Hypertension²² relacionou recomendações para o desenho e funções ideais de diferentes tipos de dispositivos de medição de pressão arterial utilizados em práticas clínicas. O objetivo dessas recomendações de consenso é fornecer aos fabricantes de medidores de pressão requisitos considerados obrigatórios ou opcionais por especialistas clínicos envolvidos na detecção e manejo da hipertensão, além de fornecer elementos ao pessoal administrativo de saúde envolvido no fornecimento e compra de medidores de pressão para recomendar os equipamentos mais adequados.

O progresso tecnológico nessa área também procura melhorar ou eliminar questões que eventualmente são fontes de erro em aparelhos de medição de pressão, como é o caso do advento de medidores sem manguito, o que eliminaria os erros relacionados ao uso de um manguito inadequado ou ao seu posicionamento errado. Por outro lado, para um avanço tecnológico tornar-se uma realidade aplicável, precisa gerar dados metrologicamente confiáveis. Em relação aos medidores sem manguito, vários aspectos ainda não foram abordados adequadamente, além de haver uma preocupação sobre sua precisão²³. Em relação a eles, a European Society of Hypertension²⁴ ressalta a complexidade de validação de aparelhos desse tipo e a necessidade de adaptar suas funções e calibração para garantir que apenas dispositivos precisos sejam utilizados na avaliação e no tratamento da hipertensão.

Na área da saúde, é importante ter em mente que a introdução de avanços tecnológicos em medições deve estar relacionada à sua confiabilidade metrológica, o que representa um grande desafio.

4. Conclusão

A pressão arterial é uma medida clínica fundamental, não apenas para avaliações diagnósticas, mas também para a investigação científica. Portanto, é imprescindível garantir que os valores fornecidos pelos equipamentos medidores de pressão apresentem confiabilidade metrológica para o uso a que se destinam.

Os desenvolvimentos tecnológicos introduzidos em esfigmomanômetros levaram a equipamentos mais complexos em termos de calibração e confiabilidade de medições. O uso de softwares e inteligência artificial tem possibilitado uma inter-

face mais amigável entre o equipamento e o usuário, permitindo a incorporação de outras funções, porém exigindo uma adequação dos mecanismos de controle metroológico legal. Isso dependerá de experimentos cientificamente desenhados, utilizando técnicas modernas como inteligência artificial, *big data* e *machine learning*.

Referências

- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-58. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
- Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Portaria SECTICS/MS N° 22, de 10 de maio de 2023. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do sistema único de saúde - sus, a monitorização residencial da pressão arterial para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em adultos com suspeita da doença, conforme protocolo clínico do ministério da saúde. *Diário Oficial da União*. De 11 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-22-de-10-de-maio-de-2023-482458286>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 145 de 21 de março de 2017. Proíbe em todo o território nacional a fabricação, importação e comercialização, assim como o uso em serviços de saúde, dos termômetros e esfigmomanômetros com coluna de mercúrio. *Diário Oficial da União* n° 56, Seção I, p. 71.
- Brasil. Presidência da República Secretaria Geral Sub-Chefia para Assuntos Jurídicos. Decreto n° 9.470, de 14 de agosto de 2018. Promulga a Convenção de Minamata sobre Mercúrio, firmada pela República Federativa do Brasil, em Kumamoto, em 10 de outubro de 2013. *Diário Oficial da União* n° 157, de 15/08/2018, p. 65.
- Schmidt A, Pazin Filho A, Maciel BC. Medida indireta da pressão arterial sistêmica. *Medicina*, Ribeirão Preto. 2004;37:240-5. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v37i3/4p240-245>
- Geddes LA. The first accurate measurement of systolic and diastolic blood pressure. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2002;21:102-3. doi: <https://doi.org/10.1109/MEMB.2002.1016856>
- Pierin AMG, Mion D. O impacto das descobertas de Riva-Rocci e Korotkoff. *Bras Hipertens*. 2001;8:181-9.
- Paim FCA. Desenvolvimento de um sistema de telemetria para aquisição de sinais fisiológicos com aplicação em programas de reabilitação cardíaca [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2005.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada n° 751, de 15 de setembro de 2022. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de notificação e de registro, e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos. *Diário Oficial da União*. De 21/09/2022. Disponível em <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-751-de-15-de-setembro-de-2022-430797145>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 27, de 21 de junho de 2011. Dispõe sobre os procedimentos para certificação compulsória dos equipamentos sob regime de vigilância sanitária. *Diário Oficial da União* n° 119, de 22 de junho de 2021, Seção I, p. 86.
- Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Portaria n° 384, de 18 de dezembro de 2020. Aprova os requisitos da avaliação da conformidade para equipamentos sob regime de vigilância sanitária. *Diário Oficial da União* de 21/12/2020, Seção I, p. 167.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa n° 49 de 22 de novembro de 2019. Aprova a lista de normas técnicas para a certificação de conformidade dos equipamentos sob regime de vigilância sanitária. *Diário Oficial da União* de 27/11/2019, Seção I, p. 107.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR ISO 89601-2-30. Equipamento eletromédico Parte 2-30: requisitos particulares para a segurança básica e desempenho essencial de esfigmomanômetros automatizados não invasivos. Rio de Janeiro: ABNT; 2021.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tecnovigilância [acesso em 03/08/2023]. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/tecnovigilancia>.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR IEC 60601-1. Equipamento eletromédico parte 1: requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial. Rio de Janeiro: ABNT; 2010.
- Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Portaria n° 341 de 9 de agosto de 2021. Aprova o regulamento técnico metroológico consolidado para esfigmomanômetros de medição não invasiva. *Diário Oficial da União* de 11/08/2021, Seção I, p. 39-44.
- Portarias de Aprovação de Modelos de Instrumentos de medição [acesso em 13/04/2023]. Disponível em http://www.inmetro.gov.br/legislacao/consulta.asp?seq_classe=2.
- Faria R, Santos AG. Saúde 4.0 e os desafios para metrologia legal. *Cadernos de Metrologia Especial Medições para Saúde e Inteligência Artificial*. 2021:2-9.
- Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Guia medidores de pressão arterial. [publicação na web; acesso em 13/04/2023]. Disponível em <https://www.gov.br/inmetro/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guia-esfigmomanometro.pdf>.
- Sedlák V, Prazak D, Rosu D, Gersak G, Ferreira M, Nawotka M, et al. Evaluation of sphygmomanometers using an advanced oscillometric signal generator. *IMEKO TC11 & TC24 Joint Hybrid Conference Proceedings*; 2022:12-16; Dubrovnik, Croatia.
- Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, Lombardi C, Saladini F, Butlin M, et al. Automated 'oscillometric' blood pressure measuring devices: how they work and what they measure. *Journal of Human Hypertension*. 2022;37(2):93-100. doi: <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00693-x>
- Stergiou JS, Paratib G, Kollias A, Schuttec AE, Asayamad K, Asmare R, et al. Requirements for design and function of blood pressure measuring devices used for the management of hypertension: consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability and STRIDE BP. *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):2088-94. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003482>
- Bradley CK, Shimbo D, Colburn A, Pugliese DN, Padwal R, Sai SK, et al. Cuffless blood pressure devices. *American Journal of Hypertension*. 2022;35(5):380-7. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac017>
- Stergiou GS, Avoliob AP, Palatinic P, Kyriakoulisa KG, Schuttec AE, Mieke S, et al. European Society of Hypertension recommendations for the validation of cuffless blood pressure measuring devices: European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability.

Journal of Hypertension. 2023;41(12):2074-87. doi:
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003483>



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

Artigo

Betabloqueadores: indicações no tratamento da hipertensão arterial guiadas pelas comorbidades

José Dondici Filho^{1, #} 

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Resumo. A maioria das diretrizes tem oferecido restrições ao uso de betabloqueadores (BB) no tratamento da hipertensão arterial. Embora apresentem eficácia hipotensora semelhante aos demais grupos e evidências de efeito protetor em várias complicações cardiovasculares, vinham sendo progressivamente desacreditados, quer seja pela supervalorização de seus efeitos colaterais, quer pela incapacidade de prevenir o acidente vascular cerebral. Os BB reduzem o débito cardíaco, ao promoverem redução da frequência cardíaca e do volume sistólico (efeitos crono e inotrópicos negativos) e menor liberação de renina pelas células justaglomerulares. Os BB levam a uma readaptação dos barorreceptores e diminuição da concentração de catecolaminas nas sinapses nervosas. A hiperativação simpática, presente em várias fases da hipertensão arterial, fornece a base fisiopatológica para o uso dos BB no tratamento adequado da hipertensão. Os BB têm efeitos favoráveis sobre várias condições clínicas que podem coexistir com a hipertensão, fazendo com que seu uso seja corriqueiro na prática clínica. Mesmo em condições anteriormente listadas como contraindicações, como doença vascular periférica e doença pulmonar obstrutiva crônica, têm efeito benéfico com uso de BB. Em conclusão, a incorporação dos BB como fármacos de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial encontra plausibilidade biológica, sendo respaldada ainda por efeitos em outras condições de saúde, que transcendem o controle dos níveis pressóricos.

Palavras-chave: betabloqueadores, hipertensão arterial, comorbidades, farmacologia cardiovascular.

Recebido: 31 de Outubro de 2023; Aceito: 26 de Janeiro de 2024.

Beta blockers: indications for hypertension treatment guided by comorbidities.

Abstract. Most guidelines have offered restrictions on the use of beta blockers (BB) in the treatment of arterial hypertension. Although it presents hypotensive efficacy like the other groups and evidence of a protective effect on various cardiovascular complications, it has been progressively discredited, either due to the overvaluation of its side effects or due to its inability to prevent stroke. BB reduces cardiac output by promoting a reduction in heart rate and systolic volume (negative chrono and inotropic effects) and less renin release by juxtaglomerular cells. BB leads to a readaptation of baroreceptors and a decrease in the concentration of catecholamines in nerve synapses. Sympathetic hyperactivation, present in various phases of arterial hypertension, provides the pathophysiological basis for the use of BB in the adequate treatment of hypertension. BBs have favorable effects on several clinical conditions that can coexist with hypertension, making their use common in clinical practice. Even in entities previously listed as contraindications, such as peripheral vascular disease and chronic obstructive pulmonary disease, the use of BB has a beneficial effect. In conclusion, the incorporation of BB as first-line drugs for the treatment of arterial hypertension are biologically plausible and is also supported by its effects on other illnesses, which transcend blood pressure control alone.

Keywords: beta blockers, arterial hypertension, comorbidities, cardiovascular pharmacology.

[#]Autor de correspondência. E-mail: josedondici@gmail.com.

1. Introdução

Os receptores adrenérgicos (RA) desempenham papel relevante na fisiologia cardiovascular (CV), pulmonar, no sistema nervoso central e em alguns processos metabólicos. A descoberta dos RA motivou o prêmio Nobel a Dele em 1906¹ e em 1948 Ahlquist² descreve respostas variadas de acordo com o órgão estudado. Os RA do tipo alfa são predominantemente inibidores (vasoconstrição, por exemplo), enquanto os beta são essencialmente excitatórios (vasodilatação, por exemplo).

Posteriormente, Lands et al.³ descreveram subtipos distintos de RA beta: os beta-1 (B1), presentes no miocárdio e rins, onde produzem aumento do débito cardíaco quando estimulados, através do aumento da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico (efeitos crono e inotrópicos positivos) e maior liberação de renina pelas células justaglomerulares; e os beta-2 (B2), abundantes nos músculos lisos e esqueléticos, responsáveis pelo relaxamento das vias aéreas, vísceras e parede vascular. Os betabloqueadores (BB) antagonizam esses efeitos, levando a uma readaptação dos barorreceptores e à diminuição da concentração de catecolaminas nas sinapses nervosas. A hiperestimulação simpática pode estar presente em várias fases da hipertensão arterial (HA). Em 1958, Black⁴ introduziu o uso dos BB no tratamento das coronariopatias, baseado no conceito de reduzir o consumo de oxigênio. Essa ideia tão inovadora rendeu aos RA o segundo prêmio Nobel, em 1987. Os RA beta-3 causam predominantemente efeitos metabólicos, como a estimulação da lipólise do tecido adiposo, mas ainda carecem de estudos clínicos que demonstrem sua importância⁵. Um possível RA beta-4 tem sido descrito. Lefkowitz e Kobilka⁶, estudando a interação dos beta receptores com as estruturas celulares, sua dessensibilização e estrutura tridimensional, receberam em 2007 o terceiro prêmio Nobel, configurando essa área como uma das mais agraciadas com essa honraria.

A ativação de qualquer dos três tipos de receptores beta resulta na ativação da adenilciclase e no aumento da conversão de adenosina trifosfato (ATP) em cAMP. O propranolol é o protótipo da primeira geração dos BB, com afinidade semelhante para os RA B1 e B2. Posteriormente, na busca de derivados B1 seletivos, capazes de não induzir efeito broncoconstritor, foram desenvolvidos o atenolol e o metoprolol, com aceitação rápida, devido à cardioseletividade⁷. Contudo, é importante res-

saltar que a maior afinidade pelos receptores B1 se perde em doses altas, apresentando ação também nos receptores B2.

A terceira geração de BB trouxe afinidade ainda maior pelos receptores B1 (bisoprolol) ou propriedades vasodilatadoras como características inovadoras (Tabela 1). A propriedade vasodilatadora reduz a resistência vascular periférica, permitindo manter inalterado o débito cardíaco. Os compostos desse grupo podem ser seletivos (nebivolol, que aumenta a liberação de óxido nítrico) ou não seletivos (carvedilol, também bloqueador alfa-1 periférico). Estes últimos têm ação neutra ou benéfica sobre o metabolismo da glicose e lipídios, ao contrário dos demais⁸.

2. Ascensão

Não há dúvida de que a introdução dos BB apresentou um impacto revolucionário e positivo na farmacoterapia humana. Milhares de pacientes beneficiaram-se dos efeitos CV e não-CV.

Embora múltiplas indicações pudessem ser consideradas, as principais enfermidades CV beneficiadas seriam a HA, as arritmias cardíacas, a IC e a coronariopatia⁹. Diversos estudos, comparando BB a placebo e outros hipotensores, ratificaram sua eficácia anti-hipertensiva. Pelas evidências disponíveis, os BB reduzem a PA de maneira análoga aos outros principais grupos de anti-hipertensivos¹⁰, embora não haja consenso nesse sentido^{11,12}. Além disso, os BB também reduzem o risco de doenças CV, conforme demonstrado em estudos controlados com placebo¹³. Como aludido pela diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Europeia de Hipertensão¹⁴, a observação de que os BB são menos protetores contra acidente vascular cerebral (AVC) do que outros fármacos em meta-análises deve ser interpretada com cautela, por diversas razões. (1) Esse achado pode ter origem em pequenas diferenças na PA alcançada nos ensaios, que dificilmente podem ser neutralizadas por ajustes para os quais o AVC é especialmente sensível. (2) Não foram obtidas evidências de dano direto dos BB no tecido e na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. (3) BB reduzem o risco de AVC em ensaios controlados por placebo¹⁵. De outro modo, observações recentes sugerem que as limitações e inconvenientes dos BB parecem ser por demais valorizados.

No tratamento da IC com fração de ejeção reduzida, cada dia se acumulam evidências favoráveis, de tal forma que os BB

Tabela 1 - Propriedades farmacológicas dos betabloqueadores.

Medicamento	Dose diária (mg)	Frequência diária	Cardioseletividade	Potência B1
Atenolol	50-100	2X	Sim	1
Bisoprolol	5-20	1X	Sim (15,6)	10
Carvedilol*	6,25-75	2X	Não (0,7)	10
Metoprolol	50-400	2X	Sim (4,2)	1
Nebivolol*	2,5-10	1X	Sim (40,7)	10
Propranolol	40-240	2X	Não (1)	1
Sotalol	120-320	2X	Não (1)	0,7

*Efeito vasodilatador.

constituem a classe de maior impacto positivo na terapêutica desse agravo, tão frequente quanto debilitante. No entanto, nem todos BB apresentam essa indicação, estando reservados para este fim o bisoprolol, o carvedilol e o metoprolol. O uso de BB demonstrou melhorar os sintomas, reduzir hospitalizações, induzir remodelação reversa do ventrículo esquerdo e aumentar a sobrevida nesses pacientes¹⁶. Seu uso não tem a mesma importância na IC com fração de ejeção preservada, estando limitado a indicações muito específicas¹⁷.

No tratamento das arritmias, todos os BB podem ser utilizados, embora o sotalol tenha propriedades singulares, um perfil antiarrítmico ímpar, pois combina as propriedades dos agentes antiarrítmicos da classe II com as da classe III, que prolongam a repolarização. Exerce efeito marcante na condução atrioventricular, o que o recomenda para as taquicardias supra-ventriculares desencadeadas por mecanismos adrenérgicos. A capacidade de condução das vias acessórias é reduzida pelo sotalol, proporcionando assim controle da frequência ventricular na fibrilação atrial da síndrome de Wolff-Parkinson-White¹⁸.

3. A queda

Ensaio iniciais demonstraram redução na mortalidade com o uso de BB na fase aguda do infarto do miocárdio (IM)¹⁹, sendo largamente utilizados para esse fim, reduzindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Com a ascensão da angioplastia, a reperfusão tornou-se a essência do tratamento do IM com supra-nível do segmento ST e, aliada às estatinas e antiagregantes plaquetários, passou a ser eleita como tratamento padrão, sobrepujando os betabloqueadores em importância, pois combatem com maior êxito a reestenose e a trombose.

Uma revisão sistemática de 63 estudos randomizados da Cochrane em 2019²⁰ concluiu que os BB reduzem o risco de infarto no curto prazo, definido como 3 meses, sem especificar a duração total do benefício. Nesta época de polifarmácia, em que a desprescrição afeta profundamente os custos e a adesão ao tratamento, o uso de BB é discutível após o primeiro e notadamente após o terceiro ano após o evento agudo.

Todavia, em um estudo recente, Lee et al.²¹ examinaram a associação entre a duração do tratamento com BB após IM e os eventos pré-determinados. Trata-se de um estudo prospectivo, no contexto atual, em que foram avaliados pacientes submetidos a angioplastia nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar. Após 3 meses, 7159 pacientes estavam livres de eventos e foram acompanhados por cerca de 5 anos. Foi observado que apenas 52,5% dos pacientes continuaram a terapia além de 36 meses e naqueles com duração acima de 12 meses houve relação inversa com o risco ajustado de desfecho primário, composto de morte por todas as causas, IM recorrente, IC ou hospitalização para angina instável.

Ishak et al.²², também em uma análise recente de uma coorte suca, na qual se excluíram pacientes com IC, foram incapazes de encontrar evidências de que o tratamento com BB além de 1 ano após IM carresse melhores resultados CV.

À luz desses dados, o uso de BB após IM está alinhado em todas as diretrizes, mas as recomendações sobre a duração da terapia são divergentes ou não contempladas, devido a essa lacuna no conhecimento.

Com base nesses estudos, o uso de BB além de 36 meses só é razoável nos pacientes com indicações específicas.

Em uma série de portadores de coronariopatia estável, com documentação angiográfica, sem IC ou IM recente, Godoy et al.²³ demonstraram que os BB reduzem efetivamente os episódios de angina, melhoram a qualidade de vida e ainda promovem uma redução pequena, mas significativa, de eventos CV (mortalidade total, hospitalização por IC ou IM) em 5 anos [HR: (0.87; 95% IC: 0.77-0.99; P = 0,031)].

Em editorial na mesma publicação²⁴, os achados do estudo são valorizados, mas compararam o uso de BB na coronariopatia crônica a um pêndulo que oscila à luz de evidências frágeis e, eventualmente, com extrapolação de outras condições relacionadas e estudos observacionais. Deve ser salientado que seu uso é formal nos eventos agudos, ou com indicação indubitável, como por exemplo a IC, hiper estimulação adrenérgica e nas formas crônicas sintomáticas de coronariopatia, como antianginoso. A dose dos BB deve ser ajustada para limitar a FC a 55-60 bpm em repouso. Caso necessário, a descontinuação do medicamento deve ser gradual, sob risco de precipitar o reaparecimento de sintomas.

Estudos pioneiros da década de 1990 sugeriram o uso de BB no perioperatório de cirurgias não cardíacas, com a finalidade de reduzir mortalidade e morbidade CV em um amplo espectro de pacientes. Todavia, entre 2005 e 2006, trabalhos randomizados não confirmaram o efeito protetor do BB no perioperatório vascular de pacientes de risco baixo ou intermediário, ressaltando o potencial malefício por conta da associação com maior incidência de bradicardia e hipotensão. O uso de BB no pré-operatório obedece às indicações habituais. Na necessidade de introduzi-lo no pré-operatório, com as indicações específicas, o início deve ser de pelo menos uma semana antes do procedimento, para que haja tempo hábil para se avaliar a resposta hemodinâmica de cada paciente, tendo como alvo uma FC em torno de 60 e a pressão arterial (PA) acima de 100 mmHg. Pacientes em uso crônico de BB não devem ser privados do seu uso no pré-operatório²⁵.

As evidências para o uso de BB como primeira linha na terapia para HA não complicada foram questionadas²⁶ pela primeira vez pelos resultados de 2 ensaios: Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE)¹¹ Study e o Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) - Blood Pressure Lowering Arm (BPLA)¹². Esses estudos demonstraram a superioridade de estratégias baseadas em outros anti-hipertensivos, como losartana e amlodipina, respectivamente, em comparação com atenolol, o BB mais prescrito à época.

Em 2005, as mesmas observações foram ampliadas para todos os BB. Os resultados de metanálises revelaram que, apesar de uma redução da PA em comparação ao placebo, os BB não reduziram o risco de IM ou mortalidade CV²⁷. Além disso, comparado a outros fármacos, o tratamento com BB resultou em 16% maior risco relativo de AVC. A conclusão dessas análises foi categórica: as evidências não apoiam o uso de BB como medicamentos de primeira linha no tratamento da HA²⁶.

Como esses dados foram obtidos principalmente em idosos, poderia ser argumentado que a terapia com BB pode ter um

melhor impacto prognóstico em pacientes mais jovens. No entanto, Khan e McAlister²⁸, em metanálise de pacientes mais jovens (com média de idade de 60 anos), constataram que, comparada ao placebo, a terapia com BB não mostrou nenhum benefício em relação à mortalidade por todas as causas, IM ou AVC.

A justificativa para a recomendação do uso de BB por anos no tratamento da HA residiria no fato de que foram analisados juntamente com diuréticos e os efeitos benéficos poderiam ser decorrentes do uso destes últimos. Mesmo assim, nenhum esforço foi seriamente realizado para desmembrar os benefícios de cada fármaco. Na verdade, no estudo Medical Research Council (MRC)²⁹, os pacientes que receberam a combinação de diuréticos e BB tiveram desempenho pior do que aqueles que tomaram apenas diuréticos.

Outra explicação para a eficácia reduzida dos BB é que a maioria dos ensaios antigos usou atenolol em doses baixas, como 50 mg, que talvez não sejam eficazes, sem levar em conta restrições ao próprio atenolol. Além disso, questões econômicas podem ter desempenhado um papel importante. Na verdade, nas décadas de 1980 e 1990, a maioria dos estudos com BB foi especificamente projetada para mostrar um papel cardioprotetor dos BB sobre os diuréticos tiazídicos. A maioria desses ensaios foi realizada em uma época em que a importância do controle rigoroso e preciso da PA não era percebida como hoje.

As razões para a inexistência de proteção CV são múltiplas. A primeira delas seria a menor eficácia hipotensora dos BB, sendo necessário adicionar um segundo hipotensor³⁰.

Pode existir um efeito hemodinâmico desfavorável e um ilusório efeito hipotensor. Especialmente nos idosos, cujo perfil hemodinâmico é tipicamente caracterizado por baixo débito cardíaco e alta resistência periférica, esse fenômeno deletério pode ser mais palpável. Analisando a farmacodinâmica, os BB reduzem a PA, diminuindo o débito cardíaco e aumentando a resistência vascular sistêmica. Assim, aliado a seu efeito cronotrópico negativo, os BB podem não ser adequados para pacientes idosos, com HA predominantemente sistólica.

É possível ainda que a diminuição da FC possa ser compensada por aumento no volume sistólico, o que elevaria a PA sistólica e reduziria a PA diastólica, resultando em aumento desfavorável da pressão de pulso³⁰.

Mesmo tendo como premissa o impacto prognóstico favorável conferido pela diminuição da frequência cardíaca, uma reanálise de Bangalore et al.³⁰ demonstrou, em pacientes tratados com BB, que menores frequências cardíacas foram associadas a um risco significativamente maior para mortalidade por todas as causas, mortalidade CV, IM, AVC e IC. O mesmo conceito pode ser aplicado a pacientes hipertensos com frequências cardíacas mais elevadas em repouso. Nesse grupo de pacientes, em que se acredita que a terapia com BB seria indicada como primeira escolha, ficou demonstrado no estudo ASCOT¹² a superioridade da amlodipina sobre o atenolol.

Finalmente, embora reduzam a PA periférica, que é comumente aferida e considerada referência na clínica diária, os BB demonstraram ser menos eficazes na redução da PA aórtica central em comparação com os bloqueadores do SRAA, diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio, um fenômeno comumente

chamado de pseudo efeito anti-hipertensivo. Como observado no estudo CAFE³¹, para a mesma PA periférica, a PA sistólica central e a pressão de pulso aórtica foram significativamente maiores no grupo tratado com atenolol, em comparação com a amlodipina.

A ação na PA sistólica aórtica central poderia ser mais preditiva de eventos CV, como AVC e IM, do que a aferição tradicional. O efeito anti-hipertensivo apenas aparente pode explicar o risco aumentado de AVC observado em ensaios clínicos.

Os BB têm menor efeito na regressão da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Desfecho intermediário, a HVE está ligada a maior mortalidade e morbidade CV. A regressão da HVE demonstrou diminuir o risco CV de forma independente. No estudo LIFE, o tratamento com losartana resultou em maior regressão da HVE que a terapia à base de atenolol¹⁰.

Efeitos metabólicos desfavoráveis são atribuídos aos BB e são particularmente importantes em pacientes jovens. Os BB tradicionais aumentam a resistência à insulina e podem predispor ao diabetes. Em uma metanálise incluindo quase 150.000 pacientes sem diabetes, o risco de novos casos aumentou significativamente com diuréticos e BB, quando comparados a placebo ou outras classes de anti-hipertensivos³². Entre os possíveis mecanismos pelos quais os BB podem contribuir para o desenvolvimento do diabetes estão o ganho de peso, atenuação da liberação de insulina mediada por receptores B2 de células pancreáticas e diminuição do fluxo sanguíneo através da microcirculação no tecido muscular esquelético, levando à diminuição da captação de glicose e aumento da resistência à insulina.

Os BB também podem piorar o perfil lipídico, aumentando os níveis de triglicerídeos em 20% a 50% e diminuindo o HDL colesterol em 10% a 20%³³.

O tratamento com BB também diminui a capacidade de exercício. O mecanismo de redução da tolerância ao exercício pode ser atribuído aos seus efeitos hemodinâmicos, como diminuição da FC, débito cardíaco e PA média, participando também outros efeitos colaterais, como letargia, distúrbios do sono ou depressão.

Outro objetivo do tratamento da HA é melhorar a função endotelial. Os BB tradicionais não apresentam esse benefício. Diversos estudos apoiam essa afirmação. Em um deles, a mudança de BB para irbesartana resultou em melhora de alterações vasculares, sugerindo um efeito protetor específico dos bloqueadores dos receptores da angiotensina³⁴. Esse efeito na função endotelial é independente do controle da PA e parece ser uma propriedade intrínseca de alguns hipotensores (bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)).

A maioria das evidências sobre a eficácia da terapia com BB na HA derivam de estudos realizados com agentes mais antigos, como propranolol, atenolol e metoprolol. Os BB com propriedades vasodilatadoras (carvedilol, nebivolol) e o bisoprolol apresentam melhor perfil hemodinâmico e metabólico do que seus ancestrais. Teoricamente, essas propriedades podem conferir a esses agentes um efeito cardioprotetor semelhante a outras classes de agentes anti-hipertensivos, mas faltam estudos mais robustos nesse sentido.

O Carvedilol, pelas propriedades vasodilatadoras, parece ser melhor tolerado³⁵. Ele reduz a PA diminuindo a resistência vascular periférica. Por não afetar o débito cardíaco, seu efeito hemodinâmico é semelhante aos dos inibidores do SRAA e bloqueadores dos canais de cálcio, o que pode promover maior regressão da HVE e efeitos metabólicos menos pronunciados. No estudo COMET³⁶, o risco de diabetes de início recente foi 22% menor em pacientes que receberam carvedilol comparados aos que receberam metoprolol. Finalmente, o carvedilol parece ter um efeito neutro ou benéfico na atividade da lipase lipoproteica e nos níveis de triglicérides e HDL colesterol.

O nebivolol é um BB seletivo de terceira geração com propriedade vasodilatadora atribuída à sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico, diminuindo assim o estresse oxidativo³⁷. Estudos demonstram um efeito favorável na PA central e na pressão de pulso e, à semelhança do carvedilol, apresenta um efeito neutro ou mesmo favorável sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios.

O Bisoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo, sem propriedades vasodilatadoras, mas com propriedades metabólicas semelhantes a esses (Tabela 1)³⁸⁻³⁹.

4. O retorno

Recentemente, inúmeras diretrizes de HA e prevenção de doenças CV removeram os BB de sua posição como primeira linha para o tratamento da HA, recomendando seu uso apenas em situações clínicas específicas, ou na ausência de resposta a outros hipotensores, sendo preteridos a favor dos bloqueadores do SRAA, bloqueadores de cálcio e diuréticos.

Esse abalo na indicação dos BB não reside na sua potência, pois é semelhante à dos demais grupos farmacológicos¹⁰ e têm também a propriedade de reduzir o risco de doenças CV, ação questionada mais rigorosamente em dois estudos^{11,12}.

Surpreendentemente, os BB são seguros e protetores na doença pulmonar obstrutiva crônica e na doença arterial periférica, contrariando, como na IC, sua farmacodinâmica. Na IC são os mais eficazes e extremamente úteis em condições com marcada ativação simpática, como em disautonomias, obesidade, apneia do sono e diabetes.

Diversas doenças CV apresentam os BB como indicação, tornando-os fármacos de primeira escolha quando a HA convive com estas comorbidades (Tabela 2)⁴⁰.

As indicações formais estão claramente expostas nas diretrizes correspondentes e são amplamente conhecidas. Merece comentário situações muito particulares, como o uso de BB na precordialgia sem coronariopatia demonstrada. São dores atípicas, não relacionadas a doença macrovascular, podendo estar relacionadas a disfunção da microcirculação, provocada por hipertrofia da camada média, reduzindo a luz vascular, ou pela presença de hipertrofia ventricular, que leva a uma rarefação capilar. Como exemplo, no estudo LIFE a presença de dor precordial foi mais evidente no grupo losartana¹¹.

A Tabela 3 mostra outras indicações dos BB, que, associadas à HA, devem ser agraciadas. É interessante comentar o uso na doença arterial periférica com claudicação, comum nos fumantes, onde os BB podem apresentar efeitos anti-isquêmicos e alívio da

Tabela 2 - Comorbidades que sugerem os betabloqueadores como medicações de primeira escolha⁴⁰.

Coronariopata crônica sintomática
Pós infarto do miocárdio
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
Mulheres em idade fértil que planejam engravidar
Controle da frequência cardíaca
Fibrilação atrial
Prevenção
Controle do ritmo
Controle da frequência
Dissecção aórtica

Tabela 3 - Outras indicações cardiovasculares⁴⁰.

Síndromes coronarianas agudas
Precordialgia
Síndrome do QT longo
Cardiomiopatia hipertrófica
Controle da FC na fibrilação atrial para evitar a ação tóxica da amiodarona
Arritmias supraventriculares paroxísticas, arritmias ventriculares
Pós implante de CDI
Controle da FC pós implante de marca-passo na síndrome taqui-bradi
Após cirurgia de revascularização ou valvar na IC com fração de ejeção preservada, ou levemente reduzida
Palpitações intoleráveis
Emergência, urgência e administração parenteral de labetalol, ou metoprolol
Hipertensão arterial perioperatória
Cirurgia não cardíaca de grande porte
Resposta pressórica excessiva ao exercício e estresse
Síndromes hipercinéticas
Síndrome da taquicardia postural ortostática
Hipertensão ortostática
Síndrome da apneia obstrutiva do sono
Doença arterial periférica com claudicação
Hipertensão portal, varizes esofágicas com sangramento recorrente
Transtornos relacionados à gravidez (eclâmpsia, pré-eclâmpsia)

dor⁴¹. O uso concomitante de bloqueadores de cálcio diidropirídínicos pode complementar o tratamento, visto suas propriedades vasodilatadoras. Existem razões teóricas para o uso de BB cardiosseletivos e preferencialmente com ação vasodilatadora.

Além do exposto, existem várias indicações não CV para o uso de BB, que, ao coexistirem, também apontam no sentido de se usar esse grupo farmacológico no tratamento da HA (Tabela 4).

Tabela 4 - Doenças não cardiovasculares que se beneficiam dos BB⁴⁰.

DPOC
Diabetes
Hipertireoidismo
Hiperparatireoidismo na uremia
Enxaquecas
Tremor essencial
Glaucoma
Transtornos de ansiedade e ansiedade de desempenho
Esportes olímpicos como doping
Transtornos psiquiátricos (estresse pós-traumático)

Como advertência geral, deve-se estar sempre alerta para a piora da função pulmonar com o uso de BB em portadores de doenças pulmonares na presença de broncoespasmo (“chiadores”). Contudo, pacientes com DPOC frequentemente apresentam cardio e vasculopatias associadas e não são contemplados nos estudos. Ao contrário, essas comorbidades podem representar uma indicação para o uso de BB, reduzindo a mortalidade total⁴². Os BB cardiosseletivos atenuam a taquicardia produzida pelos agentes estimulantes B2. Tais considerações não têm validade nos “chiadores” clássicos, como na asma, estando formalmente contraindicado o uso de BB.

Diabéticos, particularmente os insulino-dependentes, podem ter os sintomas de hipoglicemia mascarados pelo uso de BB. Tal evento adverso pode ser atenuado com o uso de agentes cardiosseletivos. Não obstante, os diabéticos apresentam maior incidência de coronariopatia e, pela presença de neuropatia, estão mais sujeitos a apresentar isquemia silenciosa. A doença tende a ser difusa e mais severa, constituindo usualmente uma indicação para o uso de BB.

Os BB são comumente utilizados na ansiedade de desempenho. Esse efeito, descrito inicialmente como capaz de melhorar a performance de músicos (doping da filarmônica)⁴³, decorre obviamente da inibição da liberação adrenérgica maciça nessas situações de alarme. A Associação Mundial Antidoping classifica os BB como medicamentos que melhoram o desempenho e são proibidos em esportes como golfe, arco, tiro, esqui e snowboard.

5. Efeitos colaterais

Inúmeros efeitos colaterais são atribuídos aos BB. Alardeados por médicos incautos e amplificados pelas mídias sociais, o grande número de notícias fantasiosas faz com que os BB constituam um dos grupos farmacológicos em que o efeito nocebo mais se manifesta, tornando a falta de adesão uma situação muito frequente. No estudo de Barron⁴⁴, grande número de paraefeitos relatados assemelham-se aos do grupo placebo. Cabe aos médicos alertarem científica e eticamente sobre o uso correto desse medicamento e seus efeitos colaterais. Na verdade, quando usados com segurança, somente se encontram maiores problemas em asmáticos, hipotensos e bradicárdicos.

6. Conclusão

Existem diversas moléstias⁴⁰, em diversos órgãos ou sistemas, que podem se beneficiar dos BB. Quando há concomitância dessas condições com HA, o uso de BB deve ser considerado. Não obstante o uso isolado, os BB apresentam enorme flexibilidade de combinações, podendo ser usados com todos os outros hipotensores, exceto os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos.

As últimas diretrizes de HA excluíram os betabloqueadores dos medicamentos de primeira linha no tratamento. Inicialmente com ressalvas apenas para os pacientes mais idosos, a rejeição ao medicamento cresceu indistintamente nos últimos anos. A diretriz recente da Sociedade Europeia⁴⁵ ressuscita a ideia de que esse grupo farmacológico deveria estar presente como fármaco de primeira linha no tratamento da HA, sob o argumento de que são amplamente utilizados, eficazes, reduzem eventos CV e estão indicados em inúmeras comorbidades associadas a HA. Assim, nessa diretriz, os BB retornam como uma das principais classes de medicamentos anti-hipertensivos, classificados como de primeira linha.

Trata-se, portanto, de um poderoso aliado que não podemos recusar. O sucesso no controle adequado da HA pode residir na escolha adequada e consciente de um fármaco desse grupo.

Referências

- Dale, HH. On some physiological actions of ergot. *Journal of Physiology*. 1906;34(24):163-206. doi <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1906.sp001148>
- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*. 1948;153(3):586-600. doi <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586>
- Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown Jr TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. 1967(214):597-8. doi <https://doi.org/10.1038/214597a0>
- Quirke V. Putting theory into practice: James Black, receptor theory and the development of the beta-blockers at ICI, 1958-1978. *Medical History*. 2006;50(3):69-92. doi <https://doi.org/10.1017/s0025727300009455>
- Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavrier-Klutcho C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science*. 1989;245(4922):1118-21. doi <https://doi.org/10.1126/science.2570461>
- Benovic JL. G-protein-coupled receptors signal victory. *Cell*. 2012;151(6):1148-50. doi <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.015>
- Frishman WH. Fifty years of beta-adrenergic blockade: a golden era in clinical medicine and molecular pharmacology. *Am J Med*. 2008;121(11):933-4. doi <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.06.025>
- Fonseca VA. Effects of b-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):615-29. doi <https://doi.org/10.1185/03007990903533681>
- Oliver E, Mayor F, D'Ocon P. Focus on: beta-blockers and cardiovascular disease (ii) beta-blockers: historical perspective and mechanisms of action. *Rev Esp Cardiol*. 2019;(72):853-62. doi <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>

10. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1-8. doi <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427>
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. LIFE study group. cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding Bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
15. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38(9):1669-81. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523>
16. Barrese V, Tagliatalata M. New advances in betablocker therapy in heart failure. *Front Physiol*. 2013;4:323. doi <https://doi.org/10.3390/jcdd8090101>
17. Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, Nassif ME, Infeld M, Litwin S, et al. Betablocker use and heart failure outcomes in mildly reduced and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2023;11(8):893-900. doi <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.03.017>
18. Brugada P, Smeets JL, Brugada J, Farré J. Mechanism of action of sotalol in supraventricular arrhythmias. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(Suppl 3):619-23. doi <https://doi.org/10.1007/BF00357040>
19. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS. Effect of propranolol in reducing mortality in older myocardial infarction patients. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation*. 1983;67(6):194-7. PMID 6342843
20. Safi S, Sethi NJ, Nielsen E, Feinberg J, Jakobsen JC, Gluud C. Beta-blockers for suspected or diagnosed acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD012484. doi <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012484.pub2>
21. Lee M, Lee K, Kim DW, Cho JS, Kim TS, Kwon J, et al. Comparative effectiveness of long-term maintenance beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in stable, optimally treated patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(15):e028976. doi <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028976>
22. Ishak D, Aktaa S, Lindhagen L, Alfredsson J, Dondo TB, Held C, et al. Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes. *Heart*. 2023;109(15):1159-65. doi <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322115>
23. Godoy LC, Farkouh ME, Austin PC, Shah BR, Qiu F, Jackevicius CA, et al. Association of beta-blocker therapy with cardiovascular outcomes in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(24):2299-311. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.021>
24. Suzane VA. Beta-blockers - the constantly swinging pendulum. *JACC*. 2023;81(24):2312-4. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.028>
25. Calderaro D, Bichuette LD, Maciel PC, Cardozo FAM, Ribeiro HB, Gualandro DM, et al. Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: foco em manejo dos pacientes com intervenção coronária percutânea - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):536-47. doi <https://doi.org/10.36660/abc.20220039>
26. Duffin, J. Do practice guidelines cause drug shortages? The historical example of β -blockers. *CMAJ*. 191(37):E1029-E1031. doi <https://doi.org/10.1503/cmaj.190289>
27. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67573-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67573-3)
28. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174(12):1737-42. doi <https://doi.org/10.1503/cmaj.060110>
29. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ*. 1985;291(6488):87-104. doi <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6488.97>
30. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1482-9. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.048>
31. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. doi <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496>
32. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60108-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60108-1)
33. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*. 1991;14(3):203-9. doi <https://doi.org/10.2337/diacare14.3.203>
34. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens*. 2002;20(1):71-8. doi <https://doi.org/10.1097/00004872-200201000-00011>
35. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1759-65. doi <https://doi.org/10.1056/NEJM199812103392407>
36. 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(9337):7-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
37. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, Stranieri C, Davoli A, Sawamura T, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens*. 2005;23(3):589-96. doi <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000160216.86597.ff>
38. Brixius K, Bundkirchen A, Borck B, Mehlhorn U, Schwinge RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *British Journal of Pharmacology*. 2001;133(8):1330-8. doi <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704188>
39. Frishman WH. β -adrenergic blockade in cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 18;(4):310-9. doi <https://doi.org/10.1177/1074248413484986>
40. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2022;79(6):1153-66. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020>
41. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011;58(2):148-54. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169>
42. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381(124):2304-14. doi <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908142>
43. Patston T. Playing with performance: the use and abuse of beta-blockers in the performing arts. *Victorian Journal of Music Education*. 2014;(1):3-10.
44. Barron AJ, Zaman N, Graham D, Cole GD, Wensel, R, Darlington O, et al. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: Recommendations for patient information. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):3572-9. doi <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068>
45. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al., 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;12:1874-2071. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>



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

Artigo

Comprometimento cognitivo na doença renal crônica, muito além da memória

Leopoldo Antônio Pires^{1,#} , Ana Laura Maciel de Almeida¹ , Marilise de Andrade Paraizo² ,
Natália Maria da Silva Fernandes¹ 

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, MG, Brasil.

²Médica Clínica, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Resumo. Estima-se que 850 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de doença renal crônica (DRC), número muito superior ao de pessoas que vivem com diabetes mellitus (DM) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV). As causas comuns de DRC são hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM. Da mesma forma, estima-se que o número de pessoas com demência aumentará de 57,4 milhões de casos globalmente em 2019 para 152,8 milhões de casos em 2050. A cognição engloba funções relacionadas a atenção, memória, linguagem, praxias, gnosis e funções executivas, além de sua interligação com o comportamento. O comprometimento cognitivo (CC) é o prejuízo em uma ou mais dessas funções, podendo ser leve e não interferir na funcionalidade e autonomia da pessoa (comprometimento cognitivo leve) ou ter impacto nas atividades de vida diária (demência). Assim, pode-se observar a existência de um continuum entre a normalidade e a demência. Na DRC, há uma prevalência 1,32 vezes maior do CC em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 45 e 59 mL/min e 2,43 vezes maior em pacientes com TFG < 45 mL/min. Neste artigo, descrevemos as principais alterações cognitivas associadas à DRC e sugerimos o rastreamento do CC realizado pelo profissional não neurologista com a finalidade de diagnóstico e abordagem precoce, para minimizar os impactos desse diagnóstico nos cuidados e custos, já elevados, da DRC.

Palavras-chave: doença renal crônica, demência, hipertensão arterial, declínio cognitivo, rastreamento.

Reccebido: 31 de Outubro de 2023; Aceito: 2 de Fevereiro de 2024.

Abstract. Around 850 million people worldwide suffer from chronic kidney disease (CKD), a number higher than the people living with diabetes mellitus (DM) or human immunodeficiency virus (HIV). The most common causes of CKD are systemic arterial hypertension (AH) and DM. Likewise, it was estimated that the number of people with dementia will increase from 57.4 million cases globally in 2019, to 152.8 million cases in 2050. Cognition encompasses functions related to attention, memory, language, praxis, gnosis and executive functions and their interconnection with behavior. Cognitive impairment (CI) is impairment in one or more of these functions, which may be mild and not interfere with the person's functionality and autonomy (mild cognitive impairment) or have an impact on activities of daily living (dementia). Thus, it can be observed that there is a continuum between normality and dementia. In CKD, there is a 1.32 times higher prevalence of CI in patients with a glomerular filtration rate (GFR) between 45 and 59 mL/min and 2.43 times higher in patients with GFR < 45 mL/min. In this article we describe the main cognitive changes associated with CKD and suggest screening carried out by a non-neurologist professional with the purpose of diagnosis and early approach of CI to minimize the impacts of this condition that presents high need for care and high costs.

Keywords: chronic kidney disease, dementia, high blood pressure, cognitive decline, screening.

1. Introdução

1.1. Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) foi definida, em 2012, pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), como a presença de anormalidades na estrutura ou na função renal por

um período igual ou superior a 3 meses, com implicações para a saúde¹. A DRC é classificada com base na causa, categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) (G1-G5) e categoria da albuminúria (A1-A3), abreviada como CGA. Essa classificação foi reavaliada em sua última versão em 2023², reforçando o conceito de que, além da TFG, a presença e quantidade de

[#]Autor de correspondência. E-mail: leopoldoneuro@outlook.com.

albuminúria influenciam negativamente os desfechos, aumentando a morbimortalidade. A evolução da DRC da categoria 1 para 5 pode ser retardada por medidas dietéticas e medicamentosas, mas pacientes na categoria 5 poderão necessitar de uma terapia renal de substituição, seja hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) ou transplante renal (TX).

De acordo com o Global Kidney Health Atlas (GKHA) de 2023, a DRC é um imenso problema de saúde pública. Atualmente, estima-se que 850 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de DRC, número muito superior ao de pessoas que vivem com diabetes mellitus (DM) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV). A alta carga da DRC está aumentando incessantemente em todo o mundo, e o custo do fornecimento de cuidados adequados a todas as pessoas que vivem com doença renal é esmagador em muitos países. Aproximadamente 10% da população mundial vive com DRC; no entanto, a incidência e prevalência diferem significativamente entre países e regiões do mundo. Embora pessoas de todas as idades e raças sejam afetadas, as populações desfavorecidas podem estar em maior risco da doença (e de morbidade e mortalidade associadas) devido a fatores socioeconômicos e acesso limitado a cuidado³.

No Brasil, de acordo com o último censo brasileiro de diálise, há 153.831 mil pacientes em terapia dialítica e a prevalência foi de 716 pessoas por milhão (pmp), com uma incidência de 203 pmp de DRC dialítica em 2022⁴. No mesmo período, o número de transplantes renais realizados foi de 5.306, o que equivale a 24,9 pmp⁵. Dados sobre incidência e prevalência de DRC ainda nas categorias iniciais são menos precisos e mostram uma prevalência que varia entre 3,5% a 11%, conforme a metodologia utilizada e a população estudada^{6,7}, pois as causas mais comuns continuam sendo hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM, e são mais frequentes em populações com maior idade⁴. Portanto, estamos em um momento epidemiológico com envelhecimento populacional e maior arsenal terapêutico para as HAS e DM, o que aumentará a carga de pacientes com DRC, fazendo com que, cada vez mais, os cuidados com esta população devam ser otimizados.

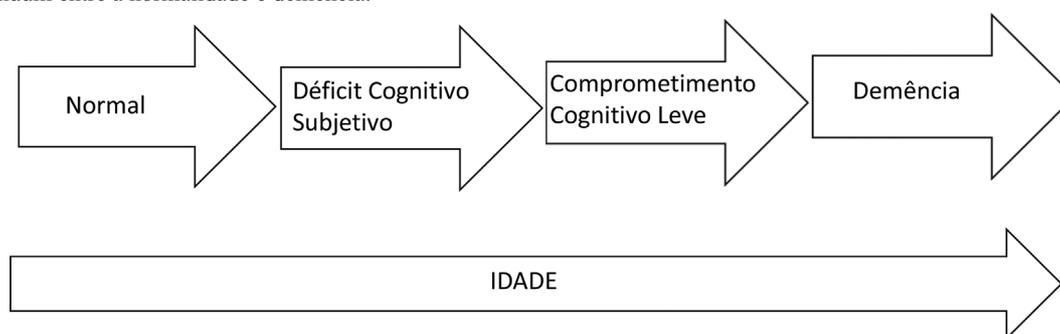
1.2. Cognição

A cognição engloba funções relacionadas atenção, memória, linguagem, praxias, gnosias e funções executivas, e sua interligação com o comportamento. Entende-se por comprome-

timento cognitivo (CC) o prejuízo em uma ou mais dessas funções, podendo ser leve e não interferir na funcionalidade e autonomia da pessoa (comprometimento cognitivo leve) ou ter impacto nas atividades de vida diária (AVDs), caracterizando demência. Assim, pode-se observar a existência de um continuum entre a normalidade e a demência (Figura 1). A cognição é uma das principais funções encefálicas, sendo resultado do desempenho global de diversas áreas cerebrais. Não tendo localização específica, sendo produto do desempenho concomitante e simultâneo dessas diversas áreas. Quando ocorre comprometimento de um ou mais domínios cognitivos, denomina-se déficits cognitivos ou CC, e atualmente esses termos foram agrupados como transtornos neurocognitivos no DSM 5⁸. Mas mesmo atualizados, ainda há necessidade de CC em pelo menos dois domínios cognitivos para o diagnóstico de demência, não sendo permitido o diagnóstico de quadros de CC em domínio único⁹.

De acordo com o último consenso da Academia Brasileira de Neurologia (2022)⁹, denomina-se comprometimento cognitivo leve (CCL) a condição em que o indivíduo apresenta CC, sem prejuízo de sua autonomia em exercer as AVDs. Pode haver problemas leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais; no entanto, ele ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência. Mais recentemente, tem-se dado importância ao grupo de indivíduos que apresentam queixas cognitivas (principalmente de memória), mas que apresentam desempenho normal em testes neuropsicológicos; a essa situação dá-se o nome de declínio cognitivo subjetivo (DCS). Por outro lado, demência é definida como uma síndrome caracterizada por um CC e/ou comportamental cujos sintomas interferem nas atividades de vida diária (AVD), levando a prejuízo funcional em relação a níveis prévios, não explicáveis por delírium ou transtorno psiquiátrico maior. Nesse ponto, vale ressaltar a alta prevalência de síndromes depressivas em pacientes com DRC pré-dialítica ou dialítica, devendo este diagnóstico ser sempre rastreado^{8,9}. É preciso deixar claro que os diagnósticos de demência, CCL e DCS são eminentemente clínicos, baseados na anamnese, exame cognitivo e avaliação funcional. Assim, o médico deverá ser capaz de realizar o diagnóstico de síndrome cognitiva comportamental e solicitar os exames complementares adequados para realizar os diagnósticos diferenciais.

Figura 1 - Continuum entre a normalidade e demência.



Adaptada de Smid et al., 2022⁹.

2. Epidemiologia do CC

Em todo o mundo, estima-se um crescimento da população com 60 anos de idade ou mais em um índice de 300% nos próximos 50 anos. Em 2000, existiam 606 milhões de idosos, dos quais 374 milhões habitavam países menos desenvolvidos. Em 2050, estima-se que a população de indivíduos acima de 60 anos seja de quase 2 bilhões de idosos no mundo, com 1,6 bilhão habitando países em desenvolvimento. Essa mudança demográfica vem acompanhada de um aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, entre elas a demência¹⁰. O Global Burden of Disease Study de 2019 estimou que o número de pessoas com demência aumentaria de 57,4 milhões de casos globalmente em 2019 para 152,8 milhões de casos em 2050¹¹. Em um estudo brasileiro realizado na cidade de Catanduva (SP), a prevalência de demência em indivíduos com idade superior a 65 anos foi de 7,1%¹².

Entre as demências, a mais prevalente é a doença de Alzheimer (DA), diagnosticada em 55 a 60% do número de casos de demência¹³. O segundo tipo de demência mais prevalente é a demência vascular (DV), diagnosticada em 15 a 20% dos indivíduos com demência¹⁴. A prevalência de CCL na população geral é em torno de 20%, e as taxas de conversão de CCL em demência são estimadas entre 10 e 30% ao ano^{15,16}. Na população brasileira que vive no sul do país, a incidência de CCL é de 13,2/1.000 pessoas-ano, segundo os critérios da Clínica Mayo¹⁷.

Na DRC, Kurella et al. (2004, 2005) descreveram uma prevalência 1,32 vezes maior de CC em pacientes com TFG entre 45 e 59 mL/min e 2,43 vezes maior em pacientes com ritmo inferior a 45 mL/min^{18,19}. Em um estudo realizado na Etiópia²⁰, Gela et al. descrevem uma prevalência de 49,1% de CCL em pacientes com DRC quando comparados a 28,4% no grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados na Índia (53,8%) por Viji et al.²¹ e na Nigéria (51,9%) por Williams et al.²², porém um resultado discrepante foi observado na China por Wang et al.²³, com 75,2% de CCL, provavelmente devido à realização do estudo em uma população com faixa etária mais avançada. Dessa maneira, o diagnóstico preciso apontando a presença e o grau de CC possibilita intervenções e orientações adequadas que venham a melhorar a qualidade do tratamento e também a qualidade de vida (QV) do paciente portador de DRC e/ou de seus cuidadores, apesar da pouca eficácia do atual tratamento medicamentoso para o manejo do CC e da demência²⁴.

3. Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica engloba questionários e instrumentos psicométricos capazes de avaliar objetivamente todas as esferas da cognição e do comportamento. Para isso, inicia-se com rastreio cognitivo por meio de instrumentos de avaliação cognitiva breve que avaliam de forma global a cognição⁹.

3.1. Instrumentos

Ainda não há consenso sobre os instrumentos para avaliação de CC na DRC. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM)^{25,26} é o teste de rastreio mais utilizado na prática

clínica, mas é pouco sensível para identificar o CCL e CC não amnésico quando comparado ao Montreal Cognitive Assessment (MoCA)²⁷. O MoCA²⁸⁻³⁰, por avaliar funções executivas (FE), vem sendo indicado para o rastreio de CC em indivíduos com insuficiência cerebrovascular²⁸, doença de Parkinson (DP)³¹, DM³² e DRC^{24,28-32}. Em todas essas patologias nas quais o CC envolve estruturas subcorticais do Sistema Nervoso, o desempenho do MoCA mostra-se superior ao do MEEM ao se comparar a avaliação cognitiva com baterias neuropsicológicas amplas^{29,30}. O MoCA foi validado no Brasil diferenciando indivíduos idosos normais de indivíduos com CCL e demência de Alzheimer²⁸.

No Quadro 1, descrevemos os instrumentos que consideramos adequados para rastreio cognitivo na DRC e que podem ser realizados pelo clínico ou nefrologista. O tempo médio para essa avaliação é entre 10 a 15 min (caso a opção seja por utilizar o MoCA)²⁷. Conforme demonstrado por Paraizo et al.⁴¹, há ainda a praticidade de serem aplicados apenas três testes rápidos (tempo médio de aplicação entre 3 a 5 min) específicos para avaliação de função executiva (primeira função cognitiva alterada na DRC): teste do relógio (TDR)³³, dígitos em ordem inversa (DOI)³⁴ e punho-borda-mão (PMB)³⁵. Juntos, estes três testes apresentaram resultado equivalente ao resultado do MoCA para definição de CC na DRC, ou seja, quando os participantes apresentavam alteração nos três testes, o MoCA era alterado, e, quando acertavam os três testes, o MoCA era normal.

4. Exames laboratoriais e de neuroimagem

A realização de exames visa principalmente o diagnóstico etiológico e os possíveis diagnósticos diferenciais. No Consenso Brasileiro de Demência publicado em 2022, recomenda-se a realização de protocolo de exames laboratoriais, neuroimagem e biomarcadores. Dentre os exames laboratoriais, recomenda-se: hemograma completo, concentrações séricas de creatinina, TSH, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, cálcio iônico, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para HIV⁹.

Dentre os exames de neuroimagem, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada de crânio (TC) ou, preferencialmente, a ressonância magnética do encéfalo (RM). A recomendação da preferência pela RM deve-se especialmente sua maior sensibilidade na detecção de alterações hipocâmpais, mesmo precocemente, sugestivas de CCL ou DA por meio do uso de escalas visuais tipo MTA (medial temporal lobe atrophy score)³⁷ e ERICA (Entorhinal cortical atrophy score)^{38,39}, e também a maior sensibilidade na identificação de alterações cerebrovasculares e da doença vascular microangiopática com uso da escala de Fazekas³⁹.

Em quadros clínicos atípicos (não amnésicos) e pacientes em que a sintomatologia é de início precoce, recomenda-se a pesquisa de marcadores biológicos específicos para DA (dosagem do peptídeo beta-amiloide e de tau fosforilada - fosfo-tau) e de neurodegeneração (neurofilamentos de cadeia leve) no líquido (líquido céfalorraquidiano - LCR). Também se preconiza nesses casos o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET Scan),

Quadro 1 - Instrumentos sugeridos para rastreio cognitivo na DRC.

Instrumentos (tempo de execução)	Descrição, funções avaliadas e pontos de corte sugeridos para a população brasileira
Miniexame do Estado Mental (MEEM) - (≈ 10 min) ^{*25,26}	Avalia cognição global: orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem e habilidades visuoespaciais. Pontuação de 0 a 30 pontos. Ponto de corte = 20 pontos (para analfabetos); 25 pontos (para escolaridade 1 a 4 anos); 26,5 pontos (para escolaridade de 5 a 8 anos); 28 pontos (para escolaridade de 9 a 11 anos); 29 pontos para escolaridade > 11 anos).
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - (≈ 10 min) ^{**27}	Avalia cognição global: habilidades visuoespaciais, função executiva, linguagem, memória, atenção e orientação, cálculo, abstração. Pontuação de 0 a 30 pontos; Ponto de corte ≤ 24 pontos.
Teste do Desenho do Relógio (TDR) - (≈ 5 min) ³³	Avalia habilidades visuoespaciais e função executiva. Pontuação de 0 a 5 pontos. Ponto de corte ≤ 2 pontos
Digit Span ordem inversa (DOI) (≈ 1 min). Repetição de sequência crescente de dígitos na ordem inversa à proferida pelo examinador ³⁴	Avalia atenção, memória operacional e função executiva. Pontuação < 3 dígitos = CC.
Fluência verbal (1 min) ³⁶	Avalia memória semântica e função executiva. Ponto de corte ≤ 9 pontos (para escolaridade < 8 anos); ≤ 13 pontos (para escolaridade ≥ 8 anos).
Punho-Borda-Mão (≈ 2 min) ³⁵	Avalia praxia dinâmica e função executiva. Pontuação de 0 a 3 pontos; Ponto de corte < 3 pontos.

*Adaptado de Paraizo et al.².

*Todos os testes neuropsicológicos descritos podem ser utilizados por clínicos ou nefrologistas na prática diária.

**CC = Comprometimento Cognitivo.

***Fotocópias do documento são autorizadas para pesquisadores ou clínicos que trabalham em universidades, hospitais, instituições governamentais. Disponível em www.mocatest.org.

**Ponto de corte ajustado para a população brasileira.

podendo ser com estudo do metabolismo de glicose - PET com 18F-fluorodeoxiglicose (PET-FDG), que é pouco específico, e PET Scan com marcador da proteína amiloide (disponível em poucos centros no Brasil) e de proteína Tau, altamente específico, mas indisponível no Brasil^{9,39}.

Em revisão feita em 2020 por Pires et al.⁴⁰, os autores referem que a avaliação do CC na DRC, seja clínico, de imagem ou laboratorial, prática esta ainda pouco utilizada na rotina clínica. Os demais exames, também citados nesta revisão, tais como o eletroencefalograma (EEG), a ressonância magnética funcional e dosagens de marcadores inflamatórios (interleucinas, TNF, Prot. C reativa, etc.) ainda estão distantes da prática do nefrologista. Os mesmos autores, em estudo original⁴¹, demonstram que alterações cognitivas, mesmo leves, em pacientes com DRC, podem ser detectadas precocemente por rastreio cognitivo, como demonstrou Paraizo et al., havendo inicialmente prejuízo no desempenho das funções executivas⁴², antecedendo os achados de alterações nos exames de imagem, como a RM, que ocorrem tardiamente.

5. DRC e cognição - aspectos fisiopatológicos

A DRC está associada a uma carga significativa de CC que aumenta com a piora da função renal. No estudo *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke* (REGARDS), cada diminuição de 10 mL/min/1,73 m² na TFGe < 60 mL/min/1,73 m² foi associada a um aumento de 11% na prevalência de disfunção cognitiva¹⁹. Na população em hemodiálise, a prevalência de CC pode chegar a 70%, com taxas mais baixas descritas em pacientes em diálise peritoneal⁴³.

Em um elegante e abrangente artigo de revisão, publicado na *Nature Nephrology* em 2020, Viggiano et al.⁴⁴ resumem o conhecimento da patogênese das lesões cerebrais associadas à DRC e seus prováveis efeitos sobre a cognição. Reafirma-se que a etiologia do comprometimento cognitivo na DRC persiste em discussão e que as mudanças observadas são discutidas no contexto da neurotoxicidade urêmica, inflamação e dano vascular⁴⁴, gerando assim três principais prováveis fatores causais, que serão abordados neste texto como: hipótese vascular, hipótese tóxica-metabólica e hipótese inflamatória.

5.1. Hipótese vascular

A DRC é um fator de risco bem conhecido para doenças cardiovasculares e, em particular, existe uma forte associação com acidente vascular cerebral. Estudos de coorte e ensaios indicam que a redução da TFG aumenta o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 40% e que a proteinúria aumenta o risco em cerca de 70%. Além disso, a DRC também está fortemente associada a anomalias cerebrovasculares subclínicas, comprometimento cognitivo vascular e demência⁴³. A associação da DRC com HAS e DM acentua essa tendência. Diferentemente de outros países, onde a DM é a maior causa de DRC, no Brasil a HAS assume essa posição. A HAS também pode ocorrer como consequência de DRC e, quando persistente, resulta em alterações nos pequenos vasos cerebrais, infartos lacunares e lesões isquêmicas na substância branca, podendo provocar a interrupção dos circuitos neuronais entre o córtex cerebral e as estruturas subcorticais, denominada de doença vascular microangiopática ou leucoaraiose nos exames de imagem. Tais lesões podem ser difusas e/ou focais e são observáveis nos exames de neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] e ressonância magnética [RM]). A RM encefálica mostra-se mais vantajosa por apresentar maior sensibilidade na detecção dessas alterações quando comparada à TC do crânio para diagnosticar local, distribuição e extensão das lesões no sistema nervoso. As lesões na substância branca subcortical estão associadas ao pior desempenho em testes cognitivos que avaliam as funções executivas quando de predomínio frontal, podendo ocorrer outros sinais e sintomas, dependendo da região em que a substância branca foi comprometida (leucoaraiose) em consequência da HAS com ou sem DRC⁴³⁻⁴⁷.

5.2. Hipótese tóxico-metabólica

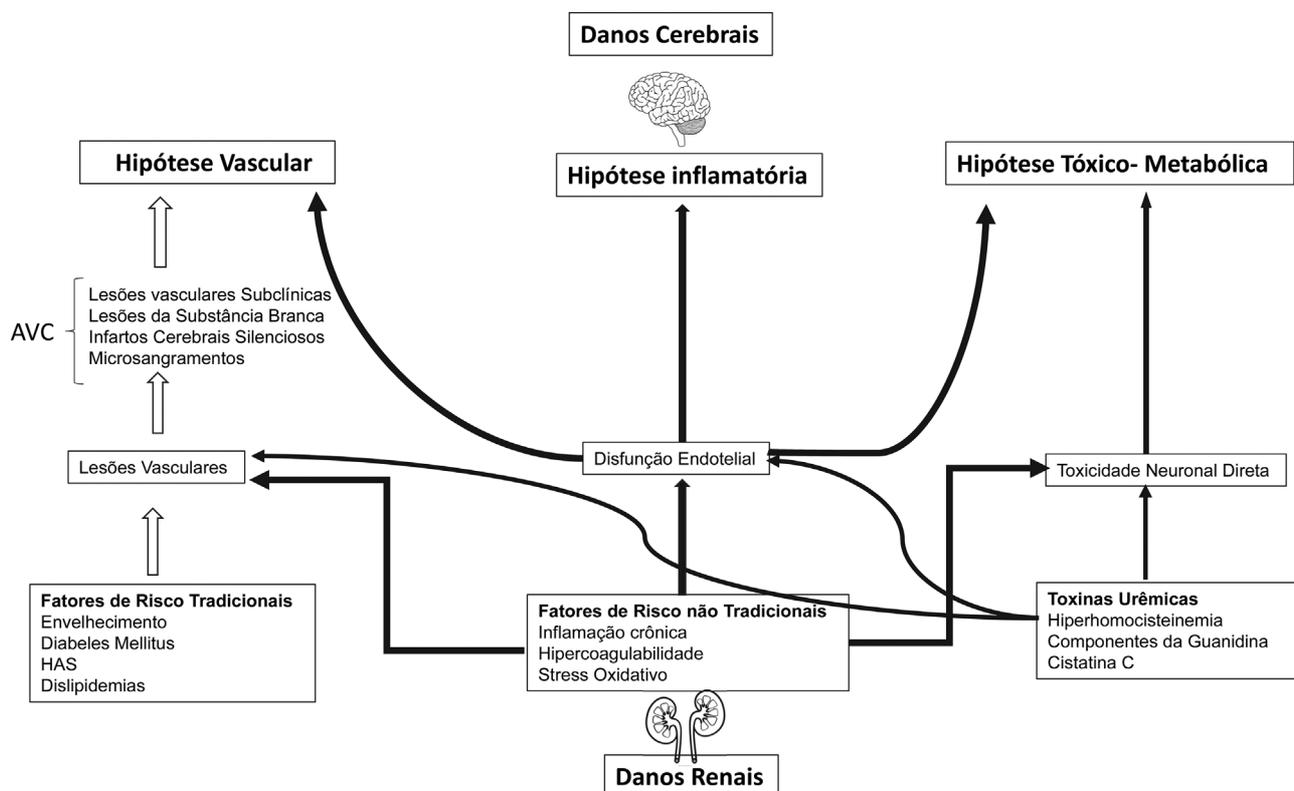
A hipótese tóxico-metabólica seria a mais óbvia, pois a DRC compromete a função renal principal, ou seja, a filtração plasmática para remoção de toxinas e manutenção do equilíbrio homeostático do corpo. Quando o comprometimento dessa função é afetado, as mesmas acumulam-se com repercussões nos diversos órgãos, gerando sintomatologia diversa. Foram identificados acúmulos de metabólitos, distúrbios hormonais, distúrbios do metabolismo intermediário e desequilíbrio nos neurotransmissores excitatórios e inibitórios como fatores contribuintes. A insuficiência renal resulta em acúmulo de numerosas substâncias orgânicas que possivelmente atuam como neurotoxinas urêmicas, mas nenhum metabólito isolado foi identificado como a única causa da uremia⁴⁸⁻⁵⁰. O banco de dados EUTox⁵¹, uma lista atualizada de todas as toxinas urêmicas conhecidas e suas características, indica que 9% das toxinas urêmicas conhecidas (7 de 75 solutos) estão associadas com efeitos neurológicos e no SNC (EUTox). Os sintomas geralmente são aliviados por diálise ou transplante renal bem-sucedido. A hemodiálise elimina com eficiência toxinas hidrossolúveis e melhora a encefalopatia urêmica aguda, mas é relativamente ineficaz para toxinas ligadas a proteínas ou as de tamanho molecular médio/grande. O fato de esse tratamento extracorpóreo não melhorar o CC na DRC dialítica implica que toxinas com maior ligação às proteínas de maior peso molecular tenham importância na fisiopatologia do CC e da demência nesses pa-

cientes. Esse fato corrobora a possibilidade da hipótese tóxico-metabólica na gênese do CC na DRC. Por outro lado, o uso da hemodiafiltração (HDF), que é uma modalidade dialítica que remove toxinas urêmicas de maior peso molecular, poderá modificar esse paradigma, pois seu uso encontra-se em rápido crescimento no mundo⁵². Somam-se a esses fatos a possível disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), tornando-a permeável a determinadas toxinas e disfunções endoteliais com repercussões funcionais importantes e também o comprometimento do sistema glinfático e sua função de remoção de detritos do metabolismo cerebral, levando ao acúmulo desses resíduos. Vale lembrar que o sistema glinfático torna-se mais ativo, predominantemente, durante o sono e como na DRC os distúrbios de sono são bastante frequentes (insônia, pernas inquietas, distúrbios do sono REM, etc.), levando a redução no tempo e qualidade do sono, haverá comprometimento na eficiência desse sistema^{24,43,50}.

5.3. Hipótese inflamatória

A ocorrência de processos inflamatórios em doenças crônicas e degenerativas tem sido relatada na literatura há muito tempo. Uma vez iniciado, o processo inflamatório desencadeia a cascata inflamatória, levando ao aumento das lesões teciduais⁵³. É conhecida a presença de inflamação na vigência da DRC, havendo dúvidas se aquela seria causa ou consequência desta^{46,53}. Similarmente, recentemente têm ocorrido inúmeras publicações correlacionando demências e processos inflamatórios⁵⁴⁻⁵⁶. Alterações fisiopatológicas secundárias à inflamação acarretam disfunção endotelial, estresse oxidativo e piora da anemia já presente no paciente com DRC devido à diminuição da eritropoese secundária a déficit de eritropoetina. Outro fator presente na DRC é a albuminúria; é sabido que a albuminúria está intimamente associada à prevalência e à incidência de doenças cardiovasculares, sendo um marcador de disfunção endotelial e de lesão da microcirculação. Mostrou-se que a albuminúria se inclui entre outros fatores de risco, como HAS, dislipidemia, disfunção endotelial, hiper-homocisteinemia, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, confirmando a participação dos fatores de risco tradicionais (ligados diretamente à diminuição da TFG e descritos há muito tempo) e dos não tradicionais na fisiopatologia da doença (processos inflamatórios, aumento de citocinas pró-inflamatórias, disfunção endotelial, aterosclerose, estresse oxidativo, anemia, hiper-homocisteinemia, enrijecimento arterial e toxinas urêmicas)⁵⁷⁻⁶¹. O aumento de interleucinas correlacionadas a transtornos cognitivos na DRC tem sido relatado na literatura. Kurella et al., no estudo CRIC (2017)⁴⁶, encontraram o aumento de vários marcadores inflamatórios na DRC, entre os quais interleucinas (IL-1 Beta, IL-6, IL-10) e também TNF alfa, Proteína C reativa ultrasensível. Resultado semelhante foi obtido no estudo de Pires et al.⁴⁰ no qual se detectaram aumentos das interleucinas pró-inflamatórias, com destaque para a IL-6, e concluiu-se que as dosagens de marcadores inflamatórios (IL-4, IL-6 e IL-17 e TNF-alfa), nesse estudo, principalmente a IL-6, foram o principal marcador associado ao CC na DRC. Após o exposto, acreditamos que exista a interação das três fisiopatologias concomitantemente nos distúrbios cognitivos na DRC, num circuito

Figura 2 - Interação das três hipóteses na fisiopatologia no transtorno cognitivo na doença renal crônica. AVC, acidente vascular cerebral; HAS, hipertensão arterial sistêmica.



Fonte: Adaptada de Bugnicourt et al.⁶².

que se autoalimenta e traz agravamento progressivo com alterações inicialmente funcionais e posteriormente anatômicas. Esse fato explicaria as alterações clínicas e cognitivas encontradas nas fases iniciais da DRC, sem achados correspondentes nos exames de RM⁴⁰, tornando esse exame um marcador tardio de lesões vasculares na DRC (Figura 2).

6. Conclusões e recomendações

O CC, mesmo leve, interfere negativamente na capacidade de autocuidado e na aderência ao tratamento. A presença de demência agrava sobremaneira o quadro, elevando o risco de hospitalização e morte. Por causar perda de autonomia, o CC sobrecarrega os cuidadores, os familiares, os profissionais de saúde e, sobretudo, o sistema de saúde, multiplicando os custos já elevados com os cuidados desses pacientes. Devido ao exposto anteriormente, recomenda-se:

1. Realizar anamnese direcionada, incluindo questões relacionadas ao aspecto cognitivo/comportamental na rotina clínica de pacientes com DRC;
2. Realizar rastreio cognitivo nas consultas de rotina de pacientes com DRC conforme Quadro 1;
3. A RM é um marcador tardio de lesões vasculares na DRC e deve ser resguardada para situações específicas, mas não na rotina diagnóstica do CCL na DRC.

4. As dosagens de marcadores inflamatórios (IL-4, IL-6 e IL-17 e TNF-alfa), principalmente a IL-6, são relevantes para o diagnóstico do CCL na DRC, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica e, portanto, não estão recomendadas nas práticas de rotina.

Referências

1. Stevens PE, Levin A. Kidney disease: Improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. doi <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
2. Eckardt KU, Delgado C, Heerspink HJL, Pecoits-Filho R, Ricardo AC, Stengel B, et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023;104(5):888-903. doi <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2023.05.013>
3. International Society of Nephrology, 2023. Online version of ISN-global kidney health atlas. Disponível em www.theisn.org/global-atlas, acessado em 26/nov/2023.
4. Nerbass FB, Lima HN, Moura-Neto JA, Luton JR, Sesso R. Censo Brasileiro de Diálise de 2022. *Braz J Nephrol.* 2023. A ser publicado 2024. doi <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0062pt>

5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado, 2022. Ano XXIX, n. 4. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2022. Disponível em <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/03/rbt2022-na-oassociado.pdf>, acessado em 26/nov/2023.
6. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad. Saúde colet.* 2017;25(3):379-88. doi <https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030134>
7. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Neurol.* 2011;33(1):93-108. PMID 21541469
8. Araújo AC, Neto FL. A nova classificação americana para os transtornos mentais: o DSM-5. *Rev Bras Ter Comport Cogn.* 2014;16(1):67-82. Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-55452014000100007&lng=pt.
9. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJAP, et al. Subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia - syndromic approach: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol.* 2022;16(3 Suppl 1):1-24. doi <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT>
10. Scazuca M, Cerqueira AT, Menezes PR, Prince M, Vallada HP, Miyazaki MC, et al. Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento. *Rev Saude Publica.* 2002;36(6):773-8. doi <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102002000700018>
11. Global Burden of Disease Study 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-e125. doi [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
12. Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cogn Behav Neurol.* 2012;25(2):72-6. doi <http://dx.doi.org/10.1097/WNN.0b013e318259594b>
13. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Vascular dementia: cognitive, functional and behavioral assessment. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Part II. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(4):264-74. doi <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05040004>
14. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35(5):474-82. doi <http://dx.doi.org/10.1159/000338135>
15. Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res.* 2009;6(4):324-30. doi <http://dx.doi.org/10.2174/156720509788929237>
16. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1447-55. doi <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>
17. Mayo Clinical Staff. Diagnosing Alzheimer's: how Alzheimer's is diagnosed. Disponível em <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048075>, acessado em 26/nov/2023.
18. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(11):1863-9. doi <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x>
19. Tamura MK, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):227-34. doi <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.05.004>
20. Gela YY, Getu AA, Adane A, Ayal BM, Akalu Y, Ambelu A, et al. Cognitive Impairment and associated factors A among chronic kidney disease patients: A Comparative cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:1483-92. doi <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S304543>
21. Viji PC, Sreejith K, Sreelatha M. Chronic kidney disease and cognitive status. *Int J Pharm Sci Res* 2017;8(5):2184-99. doi [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(5\).2184-99](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(5).2184-99)
22. Williams UE, Owolabi MO, Ogunniyi A, Ezunu EO. Prevalence and pattern of neurocognitive impairment in Nigerians with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *ISRN Neurol.* 2013;2013:374890. doi <http://dx.doi.org/10.1155/2013/374890>
23. Wang H, Fang C, Cai L, Dong B, Deng J. Chronic kidney disease and cognitive impairment among the very old in China. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):475-82. doi <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-015-0433-1>
24. Tamura MK, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011;79:14-22. doi <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.336>
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98. doi [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
26. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-81. doi <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>
27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9. doi <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
28. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:34-40. doi <http://dx.doi.org/10.1002/gps.3787>
29. Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Suitability of the Montreal cognitive assessment versus the mini-mental state examination in detecting vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:737-41. doi <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.001>
30. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One* 2014;9:e106700. doi <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106700>
31. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27:349-56. doi <http://dx.doi.org/10.1002/mds.24893>
32. Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L, Senior P, Senthilselvan A. Montreal Cognitive Assessment is superior to standardized

- mini-mental status exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int.* 2013;2013:186106. doi <http://dx.doi.org/10.1155/2013/186106>
33. Shulman, KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;16(6):548-61 doi [10.1002/1099-1166\(200006\)15:6<548:aid-gps242>3.0.co;2-u](http://dx.doi.org/10.1002/1099-1166(200006)15:6<548:aid-gps242>3.0.co;2-u)
34. Wechsler D. WAIS-III: administration and scoring manual: Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. San Antonio: Psychological Corporation, 1997.
35. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuro-Psiquiat.* 1997;55(1):56-61. doi <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1997000100009>
36. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol.* 2007;1(1):59-65. doi <https://doi.org/10.1590/S1980-57642008DN10100010>
37. Henry Knipe. Medial temporal lobe atrophy score. Disponível em <https://radiopaedia.org/articles/medial-temporal-lobe-atrophy-score>, acesso em 29/12/2023.
38. Enkirch SJ, Träschütz A, Müller A, Widmann CN, Gielen GH, Heneka MT, et al. The ERICA score: an MR imaging-based visual scoring system for the assessment of entorhinal cortex atrophy in Alzheimer disease. *Radiology.* 2018;288(1):226-333. doi <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018171888>
39. Loreto F, Gontsarova A, Scott G, Patel N, Win Z, Carswell C, et al. Visual atrophy rating scales and amyloid PET status in an Alzheimer's disease clinical cohort. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(4):619-31. doi <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51749>
40. Pires LA, Paula RB, Ezequiel DGA, Fernandes NMS. Disfunção cognitiva em doença renal crônica pré-dialítica: uma revisão sistemática. *Revista Neurociências.* 2021;29:1-31. doi <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.11431>
41. Pires LA, Almeida ALM, Paraízo MA, Corrêa JODA, Dias DDS, Fernandes NDS, et al. Cross-sectional assessment of mild cognitive impairment in pre-dialysis chronic kidney disease and its association with inflammation and changes seen on MRI: what the eyes cannot see. *J Bras Nefrol.* 2022;44(3):336-48. doi <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0194>
42. Paraízo MA, Almeida AL, Pires LA, Abrita RS, Crivellari MH, Pereira BS et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):31-41. doi <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160006>
43. Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(1):88-97. doi <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2019-320526>
44. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(8):452-69. doi <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0266-9>
45. Rastogi A, Weissert R, Bhaskar SMM. Emerging role of white matter lesions in cerebrovascular disease. *Eur J Neurosci.* 2021;54(4):5531-59. doi <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.15379>
46. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet.* 2018;392(10154):1247-56. doi [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31874-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31874-9)
47. Tamura MK, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):248-56. doi <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02660310>
48. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1998;65(6):810-21. doi <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.65.6.810>
49. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107:1-16. doi <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.07.012>
50. Moreira JM, Matta SM, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Silva ACS. Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):396-400. doi <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140056>
51. EUTox - Uremic Solutes Database. Disponível em <https://database.uremic-toxins.org/home.php>, acesso em 19/12/23.
52. Canziani MEF, Strogoff-de-Matos JP, Guedes M, Barra ABL, Canhada S, Carvalho L, et al. High volume online hemodiafiltration: a global perspective and the Brazilian experience. *J Bras Nefrol.* 2023;S0101-28002023005050501. doi <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0104en>
53. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol.* 2001;2(2):108-15. doi <http://dx.doi.org/10.1038/84209>
54. Vianna HR, Soares CMBM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva ACS. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *Braz J Nephrol.* 2011;33(3):351-64. doi <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000300012>
55. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol.* 2021;17:157-72. doi <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
56. Harris E. Brain inflammation may underlie neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA.* A ser publicado 2024. doi <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.25768>
57. Aguzzoli CS, Ferreira PCL, Povala G, Ferrari-Souza JP, Bellaver B, Katz CS, et al. Neuropsychiatric symptoms and microglial activation in patients with Alzheimer disease. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2345175. doi <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.45175>
58. Matta SM, Moreira JM, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Silva AC. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):241-5. doi <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140035>
59. Franco AO, Starosta RT, Roriz-Cruz M. The specific impact of uremic toxins upon cognitive domains: a review. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):103-11. doi <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0033>
60. Karasavvidou D, Kalaitzidis R, Elisaf M. Arterial damage and cognitive impairment in patients with chronic kidney disease. *J Clin Hyperten.* 2018;20:1643. doi <https://doi.org/10.1111/jch.13402>
61. Stringuetta-Belik F, Martin LC, Franco RJS. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J. Bras. Nefrol.* 2014;36(2):116-17. doi <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140018>
62. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Deaxis. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):353-63. doi <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012050536>

