

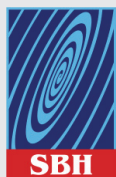


Sociedade  
Brasileira  
de Hipertensão

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

**ISSN-1809-4260**  
Janeiro-Abril 2024  
Volume 26, Número 1

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, Giovania 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](mailto:sbh@sbh.org.br)  
Site: [www.sbh.org.br](http://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  
2º Tesoureiro: Luís Cuadrado Martin  
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

---

## Artigos de Revisão

Substitutos do sal na prevenção e controle de doenças e eventos cardiovasculares: uma revisão de literatura

Ana Júlia de Souza, Juliana Gomes Silva, Nathashi Prado Mautari, Nicole Nascimento do Carmo, Ana Luíse Duenhas Berger

3

Consumo de alimentos ultraprocessados e doença cardiovascular: evidências de associação e potenciais mecanismos

Vanessa dos Santos Pereira Montera, Maria Emília Coimbra Pereira, Daniela Silva Canella

12

Highlights das diretrizes brasileiras de medida da pressão arterial dentro e fora do consultório

Alessandra Lima Costa, Paula Ribeiro Oliveira, Ana Flávia Moura, José A. Moura-Neto, Cibele Isaac Saad Rodrigues

24

Abordagem da paciente com toxemia gravídica no pré e no pós-parto, a curto e a longo prazo

Fernanda Salomão Gorayeb-Polacchini, Ana Carolina Nakamura Tome, Dirceu Reis da Silva

32





Revisão

## Substitutos do sal na prevenção e controle de doenças e eventos cardiovasculares: uma revisão da literatura

Ana Júlia de Souza<sup>1</sup>, Juliana Gomes Silva<sup>1</sup>, Nathashi Prado Mautari<sup>1</sup>,  
Nicole Nascimento do Carmo<sup>1</sup>, Ana Luíse Duenhas Berger<sup>1,2,#</sup> 

<sup>1</sup>Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Instituto do Coração, São Paulo, SP, Brasil.

**Resumo.** As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, e o consumo de sódio está elevado na população. Objetivo: Revisão da literatura sobre a utilização de substitutos do sal (sais com parcela do NaCl substituída por KCl) no controle e prevenção de eventos cardiovasculares, bem como no controle da pressão arterial em indivíduos com  $\geq 18$  anos. Metodologia: Busca de artigos sobre estudos clínicos realizados em humanos, publicados de janeiro de 2005 a maio de 2022 no PubMed. Resultados: Foram encontrados 210 estudos, dos quais foram excluídos 198, resultando em 12 incluídos. Discussão: Houve redução nos níveis de pressão arterial sistólica na maioria dos estudos utilizando substituto de sal com no mínimo 25% de KCl. Conclusão: Os estudos incluídos na presente revisão sugerem que pode ser indicada para indivíduos com hipertensão arterial a utilização de substitutos do sal com no mínimo 25% de KCl, independentemente da adição de magnésio.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares; hipertensão; sódio na dieta; cloreto de sódio na dieta; cloreto de potássio.

Recebido: 26 de Janeiro de 2024; Aceito: 7 de Março de 2024.

## Salt substitutes in the prevention and control of cardiovascular diseases and events: a literature review

**Abstract.** Cardiovascular diseases are the main cause of death and sodium consumption is high in the population. Objective: Review of the literature on the use of salt substitutes (salts with part of NaCl replaced by KCl) in the control and prevention of cardiovascular events, as well as in the control of blood pressure in individuals aged  $\geq 18$  years. Methodology: Search for articles on clinical studies carried out on humans, published from January 2005 to May 2022 in PubMed. Results: 210 studies were found, of which 198 were excluded, resulting in 12 included. Discussion: Reduction in systolic blood pressure levels in most studies using a salt substitute with at least 25% KCl. Conclusion: The studies included in this review suggest that the use of salt substitutes with at least 25% KCl may be recommended for individuals with high blood pressure, regardless of the addition of magnesium.

**Keywords:** cardiovascular diseases; hypertension; sodium, dietary; sodium chloride, dietary; potassium chloride.

### Introdução

Doenças e eventos como doença isquêmica do coração, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, além de outras que afetam o coração e o sistema vascular, correspondem às doenças cardiovasculares (DCV)<sup>1</sup>. Nas últimas décadas, as DCV têm sido a principal causa de óbito

no mundo, sendo responsáveis por cerca de 30% das mortes em indivíduos de todas as faixas etárias durante o período de 2018 a 2019<sup>2</sup>. Conforme os dados publicados no Vigitel em 2023, a média de frequência de indivíduos com idade superior a 18 anos que relataram ter recebido diagnóstico médico de hipertensão arterial (HA) nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal foi de

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

27,9%. Esses valores foram maiores com o aumento da idade e menores com o aumento da escolaridade dos indivíduos<sup>3</sup>.

Além disso, as DCV podem estar associadas a diversos fatores de risco, incluindo os fatores dietéticos determinados por padrões inadequados de consumo alimentar. Isso inclui o consumo excessivo de componentes alimentares associados a um risco aumentado de doenças, como gorduras saturadas e trans, açúcares, alimentos embutidos e sódio, ou o baixo consumo de componentes alimentares associados a uma redução no risco de doenças, como hortaliças, leite e iogurte desnatados, feijões e leguminosas<sup>4</sup>.

Segundo o estudo da Global Burden of Disease (GBD)<sup>5</sup>, que analisou a exposição a fatores de risco em diversos países, cerca de 47% da população mundial tem uma dieta de baixa qualidade. Nessa análise, a qualidade da dieta foi definida como consumo abaixo do ideal de alimentos associados a uma redução no risco de doenças, juntamente com o consumo excessivo de alimentos associados a um risco aumentado de doenças, principalmente as DCV.

Além disso, o excesso de sódio consumido na dieta é um dos principais fatores de risco para a HA, que representa uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular<sup>6</sup>. Do mesmo modo, a alta ingestão de sódio, assim como padrões alimentares inadequados, está intimamente relacionada à incidência de acidente vascular cerebral (AVC), atuando como fator de risco, pois sabe-se que altos níveis de ingestão do mineral causam, além da HA e de retenção hídrica, diversas alterações nas estruturas e funções arteriais e no sistema cardiovascular<sup>7</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstra preocupação com isso e recomenda que o consumo de sódio seja reduzido, limitando a ingestão diária a 5 gramas de sal, o que equivale a 2 gramas de sódio<sup>8</sup>. A segunda edição do Guia Alimentar para a População Brasileira explicita essa preocupação ao trazer um conjunto de diretrizes e conceitos que tratam desse tema e demonstram a relação entre o consumo desse micronutriente e o aumento na prevalência de diversas DCV<sup>9</sup>.

Diversos substitutos do cloreto de sódio (NaCl) estão sendo estudados na culinária e na indústria de alimentos, como cloreto de potássio (KCl), magnésio, cálcio, lítio, entre outros, porém somente o KCl apresenta propriedades físicas semelhantes<sup>10</sup>. Estudos têm sugerido que a dietoterapia baseada no aumento da ingestão de potássio pode estar associada a benefícios adicionais à terapia convencional com drogas anti-hipertensivas em pacientes com HA<sup>11</sup>. Portanto, o KCl, quando ingerido nas quantidades adequadas, provoca redução da pressão arterial por meio do mecanismo natriurético de redução da secreção do hormônio renina proveniente da secreção renal<sup>12</sup>. No entanto, é necessário ter cuidado com pessoas em risco de hipercalemia, devido ao consumo de medicamentos que alteram a excreção de potássio, e com aquelas que apresentam doença renal crônica (DRC)<sup>13</sup>.

Considerando que a população brasileira, conforme os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2017 a 2018<sup>14</sup>, consome sódio em valores acima do valor máximo de ingestão aceitável (UL), que foi de 54,4% nos anos de 2008 a 2009 e 53,5% na pesquisa de 2017 a 2018, em todas as faixas etárias, e diante da relevância do tema como problema de saúde

pública, percebe-se um aumento do interesse científico em conhecer mais sobre os substitutos do sal.

Diante disso, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura sobre a utilização do substituto do sal de cozinha reduzido em cloreto de sódio (NaCl) e com adição de pelo menos cloreto de potássio (KCl), empregado como estratégia de prevenção e controle de eventos cardiovasculares maiores, assim como estratégia para redução dos níveis pressóricos em indivíduos com 18 anos ou mais, independentemente do nível pressórico e do diagnóstico de HA.

## 2. Metodologia

Refere-se a uma revisão da literatura, baseada em buscas de artigos científicos publicados na base de dados PubMed, de janeiro de 2005 a outubro de 2022. Na base de dados, foi utilizada a pesquisa avançada com os termos do Medical Subject Headings (MeSH) “cardiovascular diseases” AND “sodium” AND “potassium chloride”, além de um filtro delimitando a busca para artigos publicados de 2005 a 2022 e selecionando os filtros “randomized controlled trial” e “clinical trial”. Além disso, foi realizada uma segunda pesquisa utilizando os termos “stroke” AND “sodium” AND “potassium”, com um filtro delimitando a busca para artigos de 2005 a 2022 e selecionando os mesmos filtros “randomized controlled trial” e “clinical trial”.

Os critérios de inclusão foram: artigos em língua inglesa integralmente disponíveis para leitura, publicados dentro do período definido e que tratassem de estudos clínicos realizados com seres humanos com 18 anos ou mais, independentemente do nível pressórico e do diagnóstico de HA.

Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, diretrizes produzidas por órgãos governamentais e sociedades ou instituições especializadas, que não envolviam o estudo dos efeitos do uso do substituto do sal na HA e nas DCV e/ou eventos cardiovasculares maiores em seres humanos, e que não apresentaram grupo controle, assim como os artigos que não apresentaram a porcentagem da composição do substituto do sal.

## 3. Resultados

Como resultado de ambas as buscas realizadas no PubMed, foram encontrados 210 artigos, dos quais 156 foram excluídos após a leitura do título por não abordarem o uso do substituto do sal, 1 por não envolver DCV e/ou eventos cardiovasculares maiores, 1 por envolver apenas o custo-benefício e 27 por serem duplicatas. Após essa fase, procedeu-se à leitura completa de 25 artigos, o que resultou na exclusão de 13 deles: 7 por não abordarem o uso do substituto do sal, 1 por não especificar o tipo de substituto do sal, 2 por não apresentarem grupo controle, 1 por não apresentar a porcentagem da composição do substituto do sal e 2 por não apresentarem resultados.

No total, foram selecionados 12 artigos para o desenvolvimento desta revisão, como mostrado no fluxograma (Figura 1). Para contabilizar o total de artigos incluídos e excluídos em cada etapa, utilizou-se o site Rayyan<sup>15</sup>. Por sua vez, na Tabela 1, encontra-se o compêndio de todos os artigos que foram incluídos nesta revisão.

Tabela 1 - Resumo das principais informações que constam nos artigos incluídos na presente revisão.

| Autor/ano                           | Objetivo                                                                                                                                                                         | Desenho do estudo                                              | População                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tipo de substituto do sal                                                               | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neal et al. ,2021 <sup>16</sup>     | Definição de riscos e benefícios do substituto do sal quando comparado com o sal comum em eventos como AVC e entre outros.                                                       | Estudo randomizado por cluster e aberto.                       | 20.995 participantes com idade ≥ 60 anos com PA mal controlada ou adultos com histórico de AVC ,sendo 49,5% mulheres. GI: 10.504 indivíduos que receberam o substituto do sal. GC: 10.491 indivíduos em que foi mantido o uso do sal comum. O estudo durou 5 anos e foi realizado na China. | 25% de cloreto de potássio e 75% de cloreto de sódio.                                   | O GI apresentou taxa de AVC não fatal ou fatal significativamente inferior em comparação ao GC. O substituto do sal apresentou proteção em relação a desfechos secundários de eventos cardiovasculares maiores e menor quantidade de mortes por problemas vasculares e síndrome coronariana aguda não fatal ,mas não para AVC não fatal.                                                                                                                   |
| Hsing-Yi et al. ,2006 <sup>17</sup> | Avaliar os efeitos a longo prazo do uso de substituto do sal com aumento de potássio em homens idosos em relação a morte no geral e cardiovas- cular ,assim como gastos médicos. | Estudo clínico randomizado                                     | 1981 participantes ,≥ 40 anos presentes em uma casa de repouso. GI: 768 participantes que receberam substituto do sal. GC: 1213 participantes que receberam sal comum. O estudo durou 31 meses e foi realizado em Taiwan.                                                                   | 49% de cloreto de potássio ,49% de cloreto de sódio e 2% de aditivos não especificados. | Ocorreu uma proporção menor de mortes por DCV no GI ,apesar de não haver diferença significativa em relação à distribuição de causas de morte em ambos os grupos. As mortes não relacionadas com DCV não apresentaram diferença significativa entre o GI e GC. A incidência de morte por eventos vasculares do cérebro e IC no GI foi inferior quando comparadas com o GC. O GI apresentou menor quantidade de mortes por DCV e maior expectativa de vida. |
| Sarkinen et al. ,2011 <sup>18</sup> | Avaliar o efeito na PA do novo sal com minerais ,baixo em sódio e alto em potássio e magnésio ,assim como sua viabilidade.                                                       | Estudo randomizado ,duplo-cego ,placebo-controlado e paralelo. | 45 participantes entre 25 e 75 anos ,com PAD de 85 a 99 mmHg e/ou PAS de 130 a 159 mmHg ,homens e mulheres. GI: 22 indivíduos que receberam substituto do sal. GC: 23 indivíduos que receberam sal comum. Estudo durou 8 semanas e foi realizado na Finlândia.                              | 25% de cloreto de potássio ,50% de cloreto de sódio e 25% de magnésio.                  | No GI ocorreu redução na PAS e PAD ,enquanto no GC ocorreu um aumento de ambos. Na terceira semana ,a diferença na média da PAS foi significativa entre os dois grupos; no entanto ,ao final da intervenção ,não. Ademais ,não houve diferença significativa na média da PAD entre os grupos.                                                                                                                                                              |

Tabela 1 - cont.

| Autor/ano                                                           | Objetivo                                                                                                                                                                                                               | Desenho do estudo                            | População                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tipo de substituto do sal                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| China Salt Substitute Study Collaborative Group ,2007 <sup>19</sup> | Definir um método de baixo custo e prático para o controle da pressão arterial em chineses rurais a partir da substituição do sal de cozinha por um substituto de sal com baixo teor de sódio e alto teor de potássio. | Estudo duplo-cego ,randomizado e controlado. | 608 participantes com idade ≥ 55 anos. GI: 306 indivíduos que receberam substituto do sal. GC: 302 indivíduos que receberam sal comum. Participantes de ambos os grupos foram acompanhados por 12 meses (com visitas de monitorização com 1 , 2 , 3 , 6 , 9 e 12 meses posteriores à randomização) e esses indivíduos estudados eram residentes da China rural. | 25% de cloreto de potássio ,65% de cloreto de sódio e 10% de magnésio. | A diferença média geral na PAS entre grupos randomizados durante os 12 meses foi de 3,7 mmHg ,sendo que a PAS foi significativamente menor no GI do que no o GC nas visitas de 6 ,9 e 12 meses. Não houve diferença significativa na média da PAD entre os grupos.                      |
| Zhou et al. ,2016 <sup>20</sup>                                     | Avaliar os efeitos de uma substituição de 3 anos do sal de mesa por um substituto de sal com baixo teor de sódio em uma população rural do norte da China.                                                             | Estudo duplo-cego ,randomizado e controlado. | 462 indivíduos sendo ≥ 18 anos. GI: 224 indivíduos que receberam substituto do sal. GC: 236 indivíduos que receberam sal comum. Participantes de ambos foram acompanhados por 36 meses (com 11 visitas para monitoramento trimestralmente) e eram moradores da China.                                                                                           | 25% de cloreto de potássio ,65% de cloreto de sódio e 10% de magnésio. | A redução na PAS no GI foi de 8,88 mmHg ,já no GC a redução foi de 5,80 mmHg. Foi observado que a população entre 40 e 70 anos apresentou melhores respostas ao substituto de baixo teor de sal em relação à redução dos níveis pressóricos quando comparada à população com ≤ 40 anos. |
| Hu et al. ,2018 <sup>21</sup>                                       | Analisar o efeito do substituto do sal em membros da família por idade ,sexo ou grau de PA                                                                                                                             | Duplo-cego randomizado ,ensaio controlado.   | 220 participantes com HA e 380 familiares com ≥ 18 anos. GI: 110 pessoas com HA e 191 familiares ,que receberam o substituto do sal. GC: 110 pessoas com HA e 189 familiares ,que receberam o sal comum. Participantes de ambos os grupos foram acompanhados por 12 meses e eram residentes da China.                                                           | 25% de cloreto de potássio ,65% de cloreto de sódio e 10% de magnésio. | Apenas a PAS foi significativamente reduzida ,por uma PA basal ajustada de 4,2 mm Hg ,no GI ,em comparação com aqueles no GC. Não houve diferenças detectáveis entre os grupos para PAD.                                                                                                |

Tabela 1 - cont.

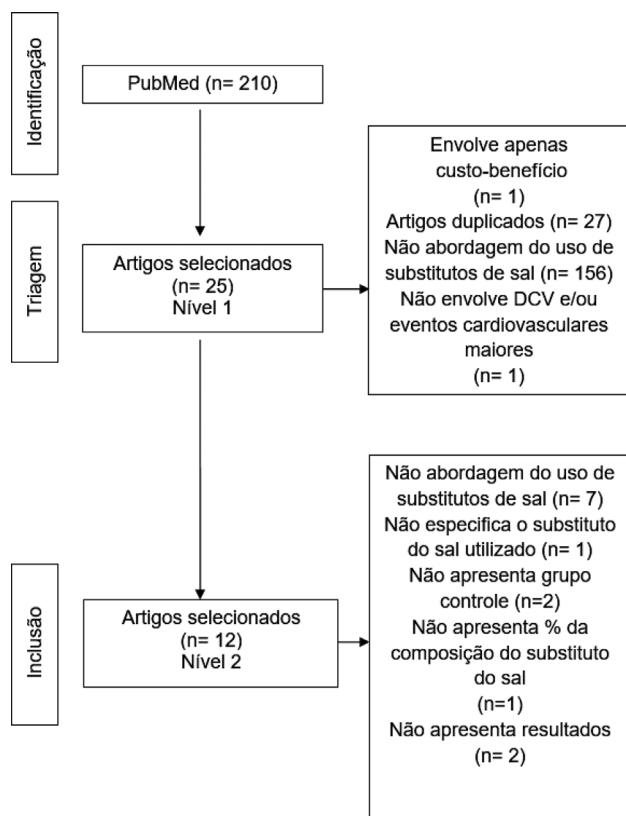
| Autor/ano                       | Objetivo                                                                                                                                                                           | Desenho do estudo                              | População                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tipo de substituto do sal                                                                                                                                                        | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hu et al. ,2009 <sup>22</sup>   | Analisar os efeitos do substituto do sal em VOP em chineses rurais com alto risco cardiovascular.                                                                                  | Sub-estudo controlado randomizado.             | 192 participantes com ≥ 58 anos. GI: 95 receberam o substituto do sal. GC: 97 indivíduos receberam o sal comum. acompanhados por 12 meses. Para monitoração do acompanhamento ,foram feitas visitas durante os 12 meses na China.                                                   | 25% de cloreto de potássio ,65% de cloreto de sódio e 10% de magnésio.                                                                                                           | No final dos 12 meses de acompanhamento ,houve aumento de 6,9 mmHg na PAS e 2,1 mmHg na PAD no GC. Já no GI, o aumento na PAS foi de apenas 0,2 mmHg e 0,1 mmHg na PAD.                                                                                      |
| Zhou et al. ,2012 <sup>23</sup> | Avaliar os efeitos a longo prazo da substituição do sal na PA em uma população rural do norte da China.                                                                            | Ensaio clínico randomizado ,duplo-cego.        | 200 famílias (462 indivíduos) participaram ,entre 46 anos. Todos na mesma família receberam o mesmo sal (sal comum ou substituto do sal). GI: 224 pessoas receberam o substituto do sal. GC: 238 indivíduos receberam o sal comum. O período de estudo foi de 2 anos na China.      | 25% cloreto de potássio ,65% cloreto de sódio e 10% sulfato de magnésio.                                                                                                         | Para indivíduos com HA ,a diminuição média geral na PAS foi de 4 mmHg entre os dois grupos. A PAD não foi afetada pelo uso do substituto do sal no grupo com HA e reduziu a PAD e PAS em indivíduos com HA normal.                                           |
| Zhao et al. ,2014 <sup>24</sup> | Encontrar os resultados do substituto do sal com uma baixa quantidade de sódio e alta quantidade em potássio na diminuição da PA na população de tibetanos que vivem em altitudes. | Estudo randomizado e cego.                     | 282 participantes com > 40 anos. GI: 141 indivíduos recebendo o substituto do sal. GC: 141 indivíduos recebendo o sal comum. O estudo teve duração de 3 meses e foi realizado na China.                                                                                             | 25% cloreto de potássio ,65% cloreto de sódio e 10% de magnésio.                                                                                                                 | Após o período de intervenção ,a redução líquida da PAS/PAD no GI em comparação ao GC foi de -8,2/-3,4 mmHg na análise de PP. A proporção de pacientes com PA controlada (PAS/PAD,140 mmHg) foi significativamente maior no GI em comparação ao GC.          |
| Zhou et al. ,2009 <sup>25</sup> | Analisar a eficácia e segurança do C'Salt.                                                                                                                                         | Estudo controlado ,randomizado e simples-cego. | 248 participantes de 50 a 80 anos. GIHA+: 62 indivíduos que receberam substituto do sal. GIHA-: 65 indivíduos que receberam sal comum. GCHA-: 57 indivíduos que receberam sal comum. GCHA+: 64 indivíduos que receberam sal comum. O estudo durou 6 meses e foi realizado na China. | CISalt: 30% de cloreto de potássio ,65% de cloreto de sódio ,5% de sais de cálcio (4% de citrato de cálcio tetraidratado e 1% de carbonato de cálcio) 12 mg /kg de ácido fólico. | Nos indivíduos do GIHA- ,a diferença na redução de PAS e PAD foi de 9,3 mmHg e 4,5 mmHg ,respectivamente ,quando comparados ao GCHA+. No GIHA+ ,a diferença na redução da PAS e PAD foi de 3,4 mmHg e 2,7 mmHg ,respectivamente ,quando comparados ao GCHA-. |



| Autor/ano                                 | Objetivo                                                                                                                                     | Desenho do estudo                            | População                                                                                                                                                                                                                                         | Tipo de substituto do sal                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yu <i>et al.</i> , 2021 <sup>26</sup>     | Avaliar o uso ,aceitação e efeitos na PA em indivíduos da Índia rural com HA do substituto do sal com adição de potássio e redução de sódio. | Estudo duplo-cego ,randomizado e controlado. | 502 participantes ,com ≥ 18 anos com HAS ,sendo 59% mulheres. GI: 252 indivíduos que receberam substituto do sal. GC: 250 indivíduos que receberam o sal comum. O estudo durou 3 meses e foi realizado na Índia.                                  | 30% de cloreto de potássio e 70% de cloreto de sódio. | O GI apresentou significativa redução da PAS (média de 4,48 mmHg) e PAD (média de 1,14 mmHg) em comparação ao GC ,com efeito maior na PAS em homens. No GC não houve mudanças significativas na PAS. Em relação a PAD ,não foi observada diferença significativa entre os grupos. |
| Huang , <i>et al.</i> ,2020 <sup>27</sup> | Analisar os resultados do substituto do sal enriquecido com potássio em comparação com o sal comum no risco de AVC.                          | Estudo randomizado em grande escala.         | 20.996 participantes com ≥ 60 anos de ambos os sexos. No GI: 10.505 indivíduos receberam o substituto do sal. O GC: com 10.491 indivíduos ,consumiram o sal de cozinha tradicional. O estudo teve uma duração de 5 anos e foi realizado na China. | 30% de cloreto de potássio e 70% de cloreto de sódio. | As diferenças entre o GI e GC foi de menos 2,65 mmHg para PAS e não houve diferença na PAD. Não foram citados os impactos do uso do substituto do sal na incidência de AVC.                                                                                                       |

AVC = Acidente Vascular Cerebral, CLSalt = substituto do sal, GI = Grupo Intervenção, DCV = Doenças Cardiovasculares, GC = Grupo Controle, GIHA+ = Grupo Intervenção com Hipertensão Arterial, GIHA- = Grupo Intervenção sem Hipertensão Arterial, HA = Hipertensão Arterial, HAS = Hipertensão Sistêmica, IC = Insuficiência Cardíaca, PA = Pressão Arterial, PAS = Pressão Arterial Sistólica, PAD = Pressão Arterial Diastólica, PP = Pressão do Pulso, VOP = Velocidade de Ondas de Pulso.

Figura 1 - Fluxograma referente à seleção de artigos para a presente revisão.



#### 4. Discussão

O presente estudo selecionou artigos heterogêneos e, por isso, foram agrupados de acordo com suas características semelhantes, possibilitando comparações entre os resultados. Assim, 2 artigos abordaram o uso do substituto do sal e eventos cardiovasculares maiores, sendo eles Neal et al.<sup>16</sup> e Hsing-Yi et al.<sup>17</sup>; 7 artigos trataram sobre o uso do substituto do sal cloreto de potássio e magnésio e a PA<sup>18-24</sup>, e, por fim, 3 artigos abordaram o uso do substituto do sal com potássio e a PA<sup>25-27</sup>.

Apesar de apresentarem diferentes tipos de substitutos do sal, Neal et al.<sup>16</sup> e Hsing-Yi et al.<sup>17</sup> mostraram resultados semelhantes em relação a menores índices de mortes por eventos cardiovasculares maiores no grupo de intervenção, sendo que ambos apresentaram menor quantidade de mortes por eventos vasculares cerebrais. Além da diferença em relação à composição do substituto do sal utilizado, essas publicações<sup>16,17</sup> apresentam discrepâncias em relação à população do estudo e ao tamanho amostral. Diante disso, é possível verificar que, apesar das diferenças observadas entre eles, os resultados foram semelhantes, mostrando que possivelmente a redução de sódio e a adição de potássio no substituto do sal resultam em benefícios, independentemente da proporção desses minerais e da população que faz uso deles.

Das 7 publicações que abordam o uso do substituto do sal com potássio e magnésio<sup>18-24</sup>, apenas um estudo<sup>18</sup> apresenta uma

composição do substituto do sal distinta dos demais<sup>19-24</sup>. Em Zhao et al.<sup>24</sup>, a metodologia utilizada foi a única dessemelhante das outras 6 publicações<sup>18-23</sup>. Além disso, todo esse grupo de artigos mostrou redução na PAS em indivíduos com HA, porém, nos estudos de Sarkkinen et al.<sup>18</sup>, do China Salt Substitute Study Collaborative Group<sup>19</sup>, de Hu et al.<sup>21</sup>, de Hu et al.<sup>22</sup> e de Zhou et al.<sup>23</sup> não houve efeitos detectáveis na PAD. Entretanto, apenas no artigo de Zhou et al.<sup>20</sup>, o substituto do sal com magnésio reduziu significativamente a PAS e a PAD em comparação com o sal comum em indivíduos com idade entre 40 e 70 anos. Uma hipótese seria de que os resultados das intervenções possam demorar mais tempo para serem efetivos sobre a PAD, tendo em vista que esse é o único estudo com período de intervenção superior a 24 meses. Além do mais, o estudo de Zhou et al.<sup>23</sup> mostrou uma redução da PAS na utilização do substituto do sal em indivíduos com HA e diminuição da PAS e da PAD em indivíduos com PA normal, podendo, assim, ter um potencial de eficácia na prevenção da HA nesses indivíduos.

Em relação aos 3 estudos<sup>25-27</sup> que abordam os impactos do substituto do sal apenas com KCl na PA, observou-se que os níveis de redução na PA nos estudos de Zhou et al.<sup>25</sup> foram praticamente o dobro do que Yu et al.<sup>26</sup> observaram nos indivíduos do grupo de intervenção. Apesar de ambos os estudos utilizarem o substituto do sal com a mesma composição e terem acompanhamento por períodos semelhantes, apresentaram resultados diferentes. Uma hipótese para tal achado seria os critérios de exclusão dos participantes elegíveis, pois no estudo de Zhou et al.<sup>25</sup> foi considerado como critério de exclusão indivíduos com histórico de doenças cardiovasculares e que faziam uso de algum medicamento para HA, diferente de Yu et al.<sup>26</sup>. Ainda avaliando os impactos dos substitutos de sal com KCl na PA, Huang et al.<sup>27</sup> obtiveram resultados semelhantes aos de Yu et al.<sup>26</sup>; porém, este achado similar foi no 360. mês de acompanhamento dos indivíduos. Apesar de o estudo de Huang et al.<sup>26</sup> não citar o uso de medicamentos pelos indivíduos elegíveis, em ambos os estudos foi considerado como critério de inclusão participantes adultos com histórico de AVC, o que possivelmente pode ter influenciado nos resultados semelhantes.

Ademais, a metodologia do presente estudo pode ser considerada uma limitação devido à grande heterogeneidade entre os artigos selecionados, com diversidade em relação a composição do substituto do sal, idade dos participantes, tamanho amostral e duração dos estudos. Com o intuito de minimizar esse viés, optamos por agrupar os artigos segundo suas similaridades, sendo comparados por tipo de substituto do sal utilizado no estudo e conforme o objetivo em relação à patologia estudada, eventos cardiovasculares maiores e HA. Além disso, a grande maioria dos estudos aqui revisados foi realizada em apenas um país - a China<sup>16,17,19-25,27</sup>. Assim, é necessário ter mais cautela ao transpor esses achados em nível global.

#### 5. Conclusão

Frente aos achados apresentados, mesmo diante da heterogeneidade dos estudos, foi possível observar uma redução significativa nos níveis pressóricos em indivíduos após a substituição do sal comum por substitutos do sal com adição de pelo menos

potássio, em um período mínimo de 3 meses. Além disso, nos estudos que avaliaram as mortes decorrentes de eventos cardiovasculares maiores, observou-se uma redução na ocorrência de óbitos por esses eventos entre aqueles que consumiram o substituto do sal. Verificou-se que, apesar das diferenças na composição dos substitutos do sal utilizados nos estudos, os resultados foram semelhantes.

Diante disso, sugere-se que o substituto do sal com pelo menos 25% de KCl pode ser indicado para indivíduos com HA, independentemente da adição de magnésio, visto que essa proporção de KCl apresentou reduções significativas na PAS. Possivelmente, os substitutos do sal com uma quantidade maior de KCl podem ser menos palatáveis, resultando em menor aceitabilidade. Portanto, a porcentagem mais sugestiva para obtenção de bons resultados é de 25% de KCl, conforme observado na maioria dos estudos desta revisão. Em relação à proteção contra eventos cardiovasculares maiores, parece que o uso do substituto do sal pode apresentar um efeito benéfico em âmbito individual, também com pelo menos 25% de KCl.

Ainda assim, devido às limitações metodológicas, o uso do substituto do sal não deve ser aplicado em nível populacional, pois há riscos de hipercalemia em indivíduos com doenças renais (população frequentemente excluída nos estudos revisados devido a aspectos éticos relacionados ao risco de arritmia e morte súbita). Desse modo, pode-se concluir que são necessários mais estudos com metodologias mais criteriosas e realizados em mais países para que seja possível fazer uma recomendação de uso do substituto do sal em âmbito global, mesmo reconhecendo sempre a limitação em seu uso para indivíduos com risco de hipercalemia.

## Referências

1. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>
2. IHME - Institute for Health Metrics and Evaluation. Causes of Death (COD) data visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. - Brasília : Ministério da Saúde, 2023. 131 p.
4. Petersen KS, Kris-Etherton PM. Diet quality assessment and the relationship between diet quality and cardiovascular disease risk. *Nutrients*. 2021;13(12):4305. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13124305>
5. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global Burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-12. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
6. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2008-2009. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(3):571-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004418>
7. Chin-Lon L. Stroke and diets - a review. *Tzu Chi Medical Journal*. 2021;33(3):238-42. doi: [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_168\\_20](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_168_20)
8. WHO - World Health Organization. Sodium intake for adults and children. Geneva: WHO, 2012.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 158 p.
10. Hachiya JSAA. Redução do sódio em queijo minas padrão: efeito nas características físico-químicas e no perfil de textura [dissertação]. Universidade Londrina: Tecnológica Federal do Paraná; 2015.
11. Fonseca HAR, Zamith TP, Machado VA. Relações entre o potássio da dieta e a pressão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2015;22(1):9-12.
12. Santos TMP, Vasconcelos SML. Ingestão dietética, excreção urinária de 24 horas de Na e K e risco cardiovascular em hipertensos. *Rev Bras Hipertens*. 2013;20(3):128-36.
13. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AAB, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Rev Bras Hipertens*. 2021;28(2):72-200. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
14. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. IBGE, coordenação de trabalho e rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101742.pdf>.
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
16. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1067-77. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105675>
17. Hsing-Yi C, Yu-Whuei H, Ching-Syang JY, Yu-Wen W, Wen-Ting Y, Li-San H, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1289-96. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1289>
18. Sarkkinen ES, Kastarinen MJ, Niskanen TH, Karjalainen PH, Venäläinen TM, Udani JK, et al. Feasibility and antihypertensive effect of replacing regular salt with mineral salt -rich in magnesium and potassium in subjects with mildly elevated blood pressure. *Nutr J*. 2011;10:88. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-88>
19. China Salt Substitute Study Collaborative Group. Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2007;25(10):2011-8. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282b9714b>. PMID: 17885542
20. Zhou B, Webster J, Fu LY, Wang HL, Wu XM, Wang WL, Shi JP. Intake of low sodium salt substitute for 3 years attenuates the increase in blood pressure in a rural population of North China - a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2016;215:377-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.073>
21. HU J, Zhao L, Thompson B, Zhang Y, Wu Y. Effects of salt substitute on home blood pressure differs according to age and degree of blood pressure in hypertensive patients and their families.

- Clinical and Experimental Hypertension. 2018;40(7):664-72. doi <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1425415>
22. Hu J, Jiang X, Li N, Yu X, Perkovic V, Chen B, et al. Effects of salt substitute on pulse wave analysis among individuals at high cardiovascular risk in rural China: a randomized controlled trial. *Hypertens Res.* 2009;32:282-8. doi <https://doi.org/10.1038/hr.2009.7>
  23. Zhou B, Wang HL, Wang WL, Wu XM, Fu LY, Shi JP. Long-term effects of salt substitution on blood pressure in a rural north Chinese population. *J Hum Hypertens.* 2013;27(7):427-33. doi <https://doi.org/10.1038/jhh.2012.63>
  24. Zhao X, Yin X, Li X, Yan LL, Lam CT, Li S, He F, Xie W, Sang B, Luobu G, Ke L, Wu Y. Using a low-sodium, high-potassium salt substitute to reduce blood pressure among Tibetans with high blood pressure: a patient-blinded randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(10):e110131. doi [10.1371/journal.pone.0110131](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110131).
  25. Zhou X, Liu JX, Shi R, Yang N, Song DL, Pang W, Li YM. Compound ion salt, a novel low-sodium salt substitute: from animal study to community-based population trial. *Am J Hypertens.* 2009;22(9):934-42. doi <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.135>
  26. Yu J, Thout SR, Li Q, Tian M, Marklund M, Arnott C, et al. Effects of a reduced-sodium added-potassium salt substitute on blood pressure in rural Indian hypertensive patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(1):185-93. doi <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab054>
  27. Huang L, Tian M, Yu J, Li Q, Liu Y, Yin X, et al. Interim effects of salt substitution on urinary electrolytes and blood pressure in the China Salt Substitute and Stroke Study (SSaSS). *American Heart Journal.* 2020;221:136-45. doi



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

Revisão

## Consumo de alimentos ultraprocessados e doença cardiovascular: evidências de associação e potenciais mecanismos

Vanessa dos Santos Pereira Montera<sup>1</sup>, Maria Emília Coimbra Pereira<sup>1</sup>, Daniela Silva Canella<sup>1, #</sup> 

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

**Resumo.** As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa global de mortalidade, sendo que diversos fatores comportamentais estão relacionados à sua ocorrência, dentre eles, a qualidade da dieta. No contexto de transição alimentar global, alimentos e bebidas ultraprocessados vêm substituindo alimentos in natura ou minimamente processados. Dessa maneira, estabelece-se um padrão alimentar com perfil nutricional desfavorável, com excesso de nutrientes críticos à saúde cardiovascular e de ingredientes industriais, bem como pobre em fibras, potássio e fitoquímicos, associados à proteção cardiovascular. Tal padrão estimula o consumo excessivo e aumenta a exposição a aditivos alimentares e xenobióticos provenientes das embalagens e do processamento dos alimentos. Assim, faz-se necessário sistematizar as evidências a respeito da associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e DCV, bem como descrever os possíveis mecanismos envolvidos nessa associação.

**Palavras-chave:** consumo alimentar, processamento de alimentos, doença coronariana, acidente vascular cerebral, hipertensão, dislipidemia.

Recebido: 26 de Março de 2024; Aceito: 30 de Março de 2024.

## Consumption of ultra-processed foods and cardiovascular diseases: evidence from association and potential mechanisms

**Abstract.** Cardiovascular diseases (CVD) are the leading global cause of mortality, and several behavioral factors are related to its occurrence, including diet quality. In the context of the global nutrition transition, ultra-processed foods and drinks have been replacing fresh or minimally processed foods. In this way, a dietary pattern is established with an unfavorable nutritional profile, an excess of nutrients critical to cardiovascular health and industrial ingredients, as well as being low in fiber, potassium and phytochemicals associated with cardiovascular protection. This pattern encourages excessive consumption and increases exposure to food additives and xenobiotics from food packaging and processing. It is therefore necessary to systematize the evidence regarding the association between the consumption of ultra-processed foods and CVD, as well as to describe the possible mechanisms involved in this association.

**Keywords:** food consumption, food processing, coronary heart disease, stroke, hypertension, dyslipidemia.

### 1. Contextualização

As doenças cardiovasculares (DCV) são um grupo de patologias que acometem o coração e os vasos sanguíneos e incluem, por exemplo, a doença coronariana e a doença cerebrovascular. Desde 1990, o número total de anos de vida ajustado

por incapacidade (disability-adjusted life-years - DALYs) e de mortes por doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral tem aumentado, fazendo dessas as principais causas globais de mortalidade<sup>1</sup>. No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), o total de óbitos por DCV variou de 261 mil, em 2000, a 359 mil, em 2017<sup>2</sup>. Alguns fatores

<sup>#</sup> Autora de correspondência. E-mail: daniela.canella@uerj.br.



comportamentais e de saúde estão associados com uma melhor sobrevida livre de DCV, dentre eles: qualidade da dieta, prática de atividade física, não exposição ao tabaco, sono de qualidade, manutenção de índice de massa corporal saudável, níveis séricos de colesterol e glicose controlados e controle da pressão arterial<sup>3</sup>.

Vale pontuar que a qualidade da dieta afeta diretamente outros fatores de risco para DCV, como o índice de massa corporal, os níveis séricos de colesterol e glicose e a pressão arterial<sup>4</sup>. Nesse sentido, é necessário contextualizar o momento atual de transição alimentar global, no qual a questão do processamento industrial de alimentos vem ganhando destaque, uma vez que alimentos e bebidas ultraprocessadas vêm substituindo alimentos in natura ou minimamente processados e preparações culinárias à base destes<sup>5</sup>.

Alimentos ultraprocessados (AUP) são formulações constituídas de ingredientes, principalmente de uso exclusivo industrial, com pouco ou nenhum alimento não processado ou minimamente processado. Dentre esses ingredientes, encontram-se as substâncias derivadas de alimentos, resultantes de uma série de processos que promovem fracionamento e modificações químicas ao alimento na sua forma integral, obtendo-se derivados do mesmo, como xarope de glicose, amido modificado, malto-dextrina, proteína isolada da soja, gordura hidrogenada e interesterificada. Associada a essas substâncias derivadas do processamento dos alimentos, é comum a presença de diversos aditivos alimentares, como corantes, aromatizantes, emulsificantes, realçadores de sabor e edulcorantes, dentre outros<sup>5</sup>.

Os ultraprocessados englobam alimentos tradicionalmente associados a um perfil nutricional desfavorável à saúde cardiovascular, tais como carnes processadas, salgadinhos de pacote, refeições prontas para consumo e bebidas adoçadas. Esses alimentos, em geral, contêm excesso de algum nutriente crítico, como açúcar, gordura saturada e sódio, além de baixa quantidade de fibras<sup>6-9</sup>. Além disso, estudos epidemiológicos sugerem

que o alto consumo de alimentos ultraprocessados está associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares<sup>10-14</sup>.

Sendo assim, o objetivo deste estudo é revisar evidências a respeito da associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados com as doenças cardiovasculares e com os fatores de risco para elas, bem como descrever os possíveis mecanismos envolvidos nessa associação.

Para tanto, foi realizada uma busca sistemática no PubMed, em 06/02/2024, utilizando a seguinte estratégia de busca: ("ultra-processed"[Title/Abstract] OR "ultraprocessed"[Title/Abstract]) AND ("cardiovascular system"[Title/Abstract] OR "cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "stroke"[Title/Abstract] OR "disease"[Title/Abstract] OR "coronary heart disease"[Title/Abstract] OR "hypertension"[Title/Abstract] OR "dyslipidemia"[Title/Abstract])), sem limite de idioma ou data.

## 2. Alimentos ultraprocessados e impacto na saúde cardiovascular

Foram identificados 117 artigos sem duplicatas. Após triagem, com leitura de título e resumo, foram sistematizados de forma narrativa 31 estudos originais (Tabela 1) e sete revisões (Tabela 2). Comentários, artigos de opinião, resumos de congressos e editoriais não foram considerados.

Estudos têm explorado e identificado associações entre o consumo de alimentos ultraprocessados e fatores de risco para doenças cardiovasculares, bem como para a prevalência, incidência e mortalidade relacionadas a essas doenças. Tais aspectos serão comentados a seguir.

### 2.1. Dislipidemia e aterosclerose

Uma revisão sistemática avaliou a relação entre o consumo de AUP e o perfil lipídico de crianças e adolescentes<sup>50</sup>. Foi avaliado o consumo de doces e sobremesas prontas para

Tabela 1. Estudos originais que avaliaram a associação entre DCV ou fatores de risco e o consumo de AUP.

| Referência                        | Tipo de estudo                      | Amostra, grupo populacional                             | Desfecho                                                         | Avaliação da exposição                                                                         | Resultado da associação                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Srour et al. (2019) <sup>12</sup> | Coorte prospectiva (NutriNet-Santé) | 105.159 indivíduos com idade mínima de 18 anos. França. | Incidência: DCV, doenças coronárias e doenças cerebrovasculares. | Registros alimentares (RA) de 24 h; participação energética de AUP.                            | Um incremento absoluto de 10% no consumo de AUP na dieta foi associado a um aumento significativo de 12% nas taxas globais de DCV, 13% de doenças coronárias e 11% de doenças cerebrovasculares. |
| Juul et al. (2021) <sup>11</sup>  | Coorte prospectiva (Framingham)     | 3.003 adultos que não possuíam DCV. Framingham, EUA.    | Incidência: DCV grave incidente, DCC grave e DCV geral.          | Questionário de frequência alimentar (QFA) semiquantitativo; porções de AUP.                   | Cada porção diária adicional de AUP foi associada a 7% no aumento no risco de DCV grave, 9% de doença coronariana grave, 5% de DCV geral e 9% na mortalidade por DCV.                            |
| Chen et al. (2022) <sup>15</sup>  | Coorte prospectiva (UK Biobank)     | 60.298 indivíduos com 40 anos ou mais. Reino Unido.     | Incidência: DCV e mortalidade por todas as causas.               | Recordatório de 24 horas (R24h) desenvolvido pela Oxford WebQ; participação energética de AUP. | Maior consumo de AUP foi associado a DCV, doença coronariana e mortalidade por todas as causas.                                                                                                  |

| Referência                           | Tipo de estudo                                                                         | Amostra, grupo populacional                                                                                                       | Desfecho                                                                                                                   | Avaliação da exposição                                                                                                                           | Resultado da associação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yisahak et al. (2022) <sup>16</sup>  | Coorte prospectiva (Eunice Kennedy Shriver - NICHD)                                    | 1.948 mulheres grávidas. EUA.                                                                                                     | Incidência: ganho de peso gestacional excessivo, diabetes melitus (DM) gestacional e distúrbios hipertensivos da gravidez. | QFA; quantidade de AUP (gramas/dia).                                                                                                             | A ingestão de AUP não foi associada a maiores chances de ganho de peso gestacional excessivo, risco de DM gestacional e distúrbios hipertensivos da gravidez, porém foi positivamente associada a pequenas diferenças nas trajetórias da pressão arterial.                                                                                                                                                                                           |
| Li et al. (2023) <sup>17</sup>       | Coorte prospectiva (Malmö Diet and Cancer Study -MDCS)                                 | 26.369 indivíduos; Suécia.                                                                                                        | Incidência: DCV e identificação de proteínas plasmáticas.                                                                  | História alimentar modificada (RA de 7 dias, QFA e entrevista sobre métodos de cozimento e tamanho das porções); quantidade de AUP (gramas/dia). | A ingestão elevada de AUP aumentou o risco de DCV e foi associada a vários biomarcadores proteicos, também associados com risco de DCV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Cordova et al. (2023) <sup>18</sup>  | Coorte prospectiva (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition - EPIC) | 266.666 indivíduos livres de câncer, DCV e DM tipo 2. Países europeus.                                                            | Incidência: risco de multimorbidade de câncer e doenças cardiometabólicas.                                                 | QFA (quantitativos, semiquantitativos e combinados); quantidade (gramas/dia) e participação energética de AUP (%kcal/dia).                       | O maior consumo de AUP associou-se a um maior risco de multimorbidade de câncer e doenças cardiometabólicas. O maior consumo de bebidas adoçadas artificialmente e com açúcar e de produtos de origem animal foi associado a um maior risco de multimorbidade, assim como o maior consumo de molhos, pastas e condimentos. Pães e cereais ultraprocessados apresentaram associação inversa com o risco de multimorbidade, mas com certeza limítrofe. |
| Nardocci et al. (2021) <sup>19</sup> | Transversal (Pesquisa Canadense de Saúde Comunitária Nutrição, 2015)                   | 13.608 adultos com 19 anos ou mais. Canadá.                                                                                       | Prevalência: obesidade, DM, hipertensão e doenças cardíacas.                                                               | R24h, participação energética de AUP.                                                                                                            | Em comparação com indivíduos no menor terço de consumo de AUP, os adultos no terço mais alto de consumo tiveram chances 31% maiores de obesidade, 37% maiores de DM e 60% maiores de hipertensão.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Canhada et al. (2023) <sup>20</sup>  | Coorte prospectiva (Elsa-Brasil)                                                       | 5.105 adultos com idades entre 35 e 74 anos. Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Vitória e Porto Alegre, Brasil. | Incidência: síndrome metabólica (SM).                                                                                      | QFA, quantidade de AUP (gramas/dia).                                                                                                             | O maior consumo de AUP e bebidas está independentemente associado a um maior risco de desenvolver SM durante aproximadamente 8 anos de acompanhamento. O maior consumo de AUP (> 552 g/dia) em comparação com o menor consumo (< 234 g/dia) aumentou o risco de SM em 19%.                                                                                                                                                                           |
| Zhang et al. (2022) <sup>21</sup>    | Transversal (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)                 | 5.565 adolescentes norte-americanos com idades entre 12 e 19 anos. EUA.                                                           | Prevalência: sete métricas de saúde cardiovascular da American Heart Association.                                          | R24h, participação energética de AUP.                                                                                                            | O maior consumo de AUP foi associado a pontuações mais baixas em medidas importantes de saúde cardiovascular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Shim et al. (2022) <sup>22</sup>     | Transversal                                                                            | 9.188 participantes com idades entre 30 e 79 anos, sem histórico de diagnóstico de hipertensão. Coreia.                           | Prevalência: PA elevada.                                                                                                   | R24h, participação energética de AUP.                                                                                                            | Uma alta contribuição energética AUP foi independentemente associada à PA elevada. Essa associação permaneceu após o ajuste para potenciais fatores de confusão, e foi mais forte entre fumantes atuais e adultos com obesidade.                                                                                                                                                                                                                     |

| Referência                               | Tipo de estudo                                                                                  | Amostra, grupo populacional                                                                                                                     | Desfecho                                                                                           | Avaliação da exposição                                                                                                                   | Resultado da associação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nilson et al. (2022) <sup>23</sup>       | Modelagem                                                                                       | Adultos com idade entre 30 e 69 anos. Brasil.                                                                                                   | Estimativa: mortes prematuras por DCV, casos incidentes e anos de vida ajustados por incapacidade. | Não especificado                                                                                                                         | Foi estimado que aproximadamente 19.200 mortes prematuras e 74.900 novos casos por DCV foram atribuíveis ao consumo de AUP, correspondendo a cerca de 22% das mortes prematuras por DCV e a 33% do total de mortes prematuras por todas as causas atribuíveis à ingestão de AUP.                                                                                                                  |
| Scaranni et al. (2021) <sup>24</sup>     | Coorte prospectiva (Elsa-Brasil)                                                                | 8.754 funcionários públicos com idades entre 35 e 74 anos. Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Vitória e Porto Alegre, Brasil. | Incidência: alterações na pressão arterial e hipertensão.                                          | QFA; participação energética de AUP.                                                                                                     | O alto consumo de AUP representou risco 23% maior de desenvolver hipertensão, comparado ao baixo consumo. Não foram encontradas associações entre o consumo de AUP e alterações na pressão arterial.                                                                                                                                                                                              |
| Zhang et al. (2021) <sup>25</sup>        | Transversal (NHANES 2011-2016)                                                                  | 11.246 adultos maiores de 20 anos. EUA.                                                                                                         | Prevalência: métricas de saúde cardiovascular da American Heart Association.                       | R24; participação energética de AUP.                                                                                                     | Cada aumento de 5% nas calorias provenientes de AUP foi associado a 0,14 pontos a menos na pontuação de saúde cardiovascular.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Bonaccio et al. (2021) <sup>26</sup>     | Coorte prospectiva (Moli-sani Study 2005-2010)                                                  | 22.475 homens e mulheres, com idade média de 55 anos. Itália.                                                                                   | Prevalência: risco de mortalidade.                                                                 | QFA semiquantitativo; participação de AUP na quantidade total de alimentos consumidos (% gramas/dia).                                    | Indivíduos com maior ingestão de AUP apresentaram riscos aumentados de mortalidade por DCV, morte por doença cerebrovascular e mortalidade por todas as causas. O alto teor de açúcar explicou 36,3% da relação de AUP com mortalidade cerebrovascular.                                                                                                                                           |
| Li et al. (2022) <sup>27</sup>           | Coorte prospectiva (Pesquisa de Nutrição e Saúde da China - CHNS)                               | 15.054 adultos maiores de 20 anos. China.                                                                                                       | Incidência: hipertensão.                                                                           | R24h de três dias consecutivos; quantidade de AUP (gramas/dia), categorizada em: não consumidores, 1-49 g/dia, 50-99 g/dia, ≥ 100 g/dia. | O consumo de AUP foi associado de forma dose-resposta à hipertensão incidente e aqueles que consumiram ≥ 100 g/d tiveram um risco global aumentado de 15%. Houve interação significativa entre AUP e idade. Em adultos com menos de 40 anos, a ingestão elevada de UP (≥ 100 g/d) aumentou o risco de hipertensão em 54%, enquanto houve um aumento de 15% no risco naqueles com mais de 40 anos. |
| Donat-Vargas et al. (2021) <sup>28</sup> | Coorte prospectiva (Estudo de Idosos sobre Nutrição e Risco Cardiovascular na Espanha - ENRICA) | 1.082 adultos com mais de 60 anos. Espanha.                                                                                                     | Incidência: dislipidemia.                                                                          | Histórico alimentar; participação energética de AUP.                                                                                     | O alto consumo de AUP foi associado a dislipidemia incidente, hipertrigliceridemia e baixo nível de colesterol HDL, mas não se associou ao colesterol LDL elevado.                                                                                                                                                                                                                                |
| Du et al. (2021) <sup>29</sup>           | Coorte prospectiva (Atherosclerosis Risk in Communities)                                        | 13.548 adultos com idade entre 45 e 65 anos. EUA.                                                                                               | Incidência: doença arterial coronariana.                                                           | QFA; porções/dia de AUP.                                                                                                                 | A maior ingestão AUP foi associada a um maior risco de doença arterial coronariana.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Griffin et al. (2021) <sup>30</sup>      | Transversal (Airwave Health Monitoring Study)                                                   | 9.009 funcionários da força policial. Reino Unido.                                                                                              | Prevalência: risco cardiometabólico.                                                               | RA de 7 dias; participação energética de AUP.                                                                                            | O consumo de AUP está associado à deterioração da qualidade da dieta e positivamente associado a risco cardiometabólico.                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Referência                                  | Tipo de estudo                                                                                                       | Amostra, grupo populacional                                                                       | Desfecho                                                   | Avaliação da exposição                                                                        | Resultado da associação                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zhong et al. (2021) <sup>31</sup>           | Estudo multicêntrico prospectivo                                                                                     | 91.891 participantes com idades entre 55 e 74 anos. EUA.                                          | Incidência: mortalidade cardiovascular.                    | QFA; porções/dia e participação energética de AUP.                                            | O alto consumo de AUP está associado a riscos aumentados de mortalidade geral por DCV e cardíacas. Estas associações prejudiciais podem ser mais pronunciadas nas mulheres.                                                                                                                                                |
| Barbosa et al. (2023) <sup>32</sup>         | Transversal                                                                                                          | 895 mulheres, com idade entre 19 e 59 anos de comunidades quilombolas. Alagoas; Brasil.           | Prevalência: SM e seus fatores de risco.                   | R24h; participação energética de AUP.                                                         | O maior consumo de AUP foi positivamente associado à hipertensão, enquanto o consumo de alimentos in natura ou minimamente processados foi um fator de proteção para diabetes e HDL.                                                                                                                                       |
| Lima et al. (2020) <sup>33</sup>            | Transversal                                                                                                          | 327 adolescentes estudantes de escolas públicas e privadas. Brasil.                               | Prevalência: parâmetros lipídicos.                         | RA de 7 dias; participação energética de AUP.                                                 | Os AUP estão associados à piora do perfil nutricional da dieta e contribuem para alterações negativas nos parâmetros lipídicos.                                                                                                                                                                                            |
| Kityo & Lee (2023) <sup>34</sup>            | Coorte prospectiva (Health Examinees (HEXA) do Estudo Coreano de Genoma e Epidemiologia (KoGES) - KoGES-HEXA cohort) | 113.576 adultos. Coreia.                                                                          | Incidência: mortalidade por todas as causas, câncer e DCV. | QFA semiquantitativo; participação energética de AUP.                                         | Não foi encontrada associação do consumo total de AUP com mortalidade por todas as causas ou por causa específica, porém verificou-se associação positiva de carne vermelha ultraprocessada e peixe em homens e mulheres, e leite ultraprocessado e bebidas à base de soja em homens, com mortalidade por todas as causas. |
| Rezende-Alves et al. (2021) <sup>35</sup>   | Coorte prospectiva (CUME)                                                                                            | 1.221 adultos egressos de universidades classificados como não hipertensos. Minas Gerais, Brasil. | Incidência: hipertensão.                                   | QFA; participação energética de AUP.                                                          | A maior participação de alimentos in natura/minimamente processados e preparações culinárias foi independentemente associada a uma diminuição do risco de desenvolver hipertensão. Por outro lado, o maior consumo de AUP foi relacionado a um risco aumentado.                                                            |
| Montero-Salazar et al. (2020) <sup>36</sup> | Transversal (Aragon Worker's Health Study)                                                                           | 1.876 homens de meia-idade. Espanha.                                                              | Prevalência: aterosclerose coronariana subclínica.         | QFA semiquantitativo; quantidade de AUP (gramas/dia).                                         | O consumo de aproximadamente 500 g/dia de AUP foi associado a uma prevalência 2 vezes maior de aterosclerose coronariana subclínica do que o consumo de 100 g/dia, independentemente da ingestão total de energia e de outras DCV.                                                                                         |
| Ansari et al. (2023) <sup>37</sup>          | Caso-controle (IRAN Premature Coronary Artery Disease - IPAD)                                                        | 2.354 adultos maiores de 19 anos. Irã.                                                            | Incidência: doença arterial coronariana prematura.         | QFA semiquantitativo; participação energética de AUP.                                         | O maior consumo de AUP foi relacionado ao aumento do risco de doença arterial coronariana prematura e maior chance de ter doença arterial coronariana prematura grave. O risco de doença arterial coronariana prematura grave foi 2,3 vezes maior no 3º terço de consumo de AUP.                                           |
| Rocha et al. (2021) <sup>38</sup>           | Transversal (Estudo Pró-Saúde - EPS)                                                                                 | 520 funcionários de uma universidade brasileira. Brasil.                                          | Prevalência: excesso de peso e risco de DCV.               | QFA semiquantitativo; padrões alimentares (ultraprocessados, saudável, carnes e tradicional). | Foi encontrada associação entre o padrão de consumo 'carnes' e circunferência de cintura, índice de massa corporal e escore de risco de Framingham.                                                                                                                                                                        |

| Referência                                    | Tipo de estudo                                                                                                       | Amostra, grupo populacional                                      | Desfecho                                                                                                                                                                                                      | Avaliação da exposição              | Resultado da associação                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szwarcwald et al. (2021) <sup>39</sup>        | Transversal (Pesquisa Nacional de Saúde - PNS 2019)                                                                  | 69.285 indivíduos com 30 anos ou mais. Brasil.                   | Prevalência: diagnóstico de hipertensão arterial e DM.                                                                                                                                                        | Marcadores de consumo alimentar     | Em comparação com indivíduos sem doenças crônicas, a prevalência de consumo regular de frutas e hortaliças foi significativamente maior entre indivíduos com hipertensão arterial e naqueles com DM. Contudo, as estimativas de não terem consumido alimentos ultraprocessados foram baixas. |
| Moreira et al. (2018) <sup>40</sup>           | Modelagem (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009)                                                              | Brasil.                                                          | Estimativa: impacto da redução de gordura saturada, gordura trans, sal e açúcar adicionado de ingredientes culinários processados e AUP na dieta brasileira na prevenção de mortes cardiovasculares até 2030. | Aquisição de alimentos.             | Aproximadamente 390.400 mortes por DCV poderão ser esperadas em 2030 se os padrões de mortalidade persistirem. Existe um potencial substancial para reduzir a carga de DCV por meio de melhorias gerais na dieta brasileira.                                                                 |
| Moreira et al. (2022) <sup>41</sup>           | Modelagem (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018)                                                              | 34.003 indivíduos com 25 anos ou mais. Brasil.                   | Estimativa: reduções na mortalidade cardiovascular alcançáveis por meio da melhoria na ingestão de nutrientes de acordo com o nível de processamento (classificação NOVA).                                    | R24h.                               | As alterações propostas no cenário otimista poderiam prevenir ou atrasar 52,8% das mortes relacionadas com DCV até 2048. Ganhos substanciais em saúde podem ser alcançados melhorando a dieta, por meio de modificações plausíveis visando o nível de processamento.                         |
| Moreira et al. (2015) <sup>42</sup>           | Modelagem (Pesquisa sobre custo de vida e alimentação do Reino Unido e da Pesquisa Nacional sobre Dieta e Nutrição). | Reino Unido.                                                     | Estimativa: potencial redução da mortalidade associada a políticas futuras para reduzir a ingestão de AUP.                                                                                                    | Não especificado.                   | Aproximadamente 175.000 mortes por DCV podem ser esperadas em 2030 se os padrões de mortalidade persistirem. No entanto, reduzir pela metade a ingestão de alimentos processados poderia resultar em aproximadamente 22.055 menos mortes relacionadas com DCV em 2030.                       |
| Lavigne-Robichaud et al. (2018) <sup>43</sup> | Transversal                                                                                                          | 811 indivíduos maiores de 18 anos da população indígena. Canadá. | Prevalência: SM.                                                                                                                                                                                              | RA; participação energética de AUP. | A contribuição de AUP para a ingestão energética diária total da dieta está fortemente relacionada com a SM.                                                                                                                                                                                 |

RA: registro alimentar; QFA: questionário de frequência alimentar; R24h: recordatório de 24 horas; DM: diabetes melitus; SM: síndrome metabólica; PA: pressão arterial; DCV: doenças cardiovasculares.

consumo, salgados de pacote, cereais matinais, bebidas adoçadas e fast food. Chama a atenção a associação positiva encontrada em três estudos entre a ingestão de bebidas adoçadas e as concentrações séricas de triglicerídeos, mas também de colesterol total em dois estudos e associação negativa com os níveis de HDL em um dos estudos. Ainda, nesta revisão, o consumo de cereais matinais foi associado com melhora do perfil lipídico. Contudo, os trabalhos que apontam esse resultado não deixam claro quais são esses cereais matinais, podendo incluir aveia, por exemplo, que não é um AUP. Mostram ainda que crianças e adolescentes que consumiam cereais no café da manhã tinham uma dieta com melhor perfil nutricional e levantam a questão da comparação com o perfil nutricional de crianças que não fazem café da manhã, situação que pode influenciar no resultado do estudo<sup>51,52</sup>. Vale pontuar também que, nesta revisão, apenas o

estudo de Rauber et al. (2014) considerou o percentual de energia diária proveniente dos AUP, determinados a partir da classificação NOVA, que em média foi de  $42,6\% \pm 8,5$  para crianças pré-escolares e  $49,2\% \pm 9,5$  para a idade escolar. O consumo de AU na idade pré-escolar foi preditor de maiores elevações no colesterol total ( $\beta = 0,430$ ;  $P = 0,046$ ) e LDL colesterol ( $\beta = 0,369$ ;  $p = 0,047$ ) da idade pré-escolar para a escolar.<sup>53</sup>

Outra revisão sistemática baseada em estudos de coorte avaliou a associação entre a ingestão de AUP e componentes da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Dos nove artigos selecionados, dois mostraram associação positiva com os níveis de colesterol total, um reportou associação positiva com LDL colesterol e um com triglicerídeos<sup>54</sup>.

Outro fator de risco para as DCV é a aterosclerose. Esta envolve, dentre outros aspectos, o acúmulo de gordura na parede



Tabela 2. Estudos de revisão que avaliaram a associação entre DCV ou fatores de risco e o consumo de AUP.

| Referência                           | Tipo de revisão            | Objetivo                                                                                                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Juul et al. (2021) <sup>44</sup>     | Narrativa                  | Resumiu evidências sobre os supostos mecanismos biológicos subjacentes às associações entre a ingestão de AUP e o risco de DCV, cardiometabólicas e ateroscleróticas. | O consumo de AUP pode ser prejudicial à saúde cardiovascular, tendo como principais mecanismos: alterações nas concentrações lipídicas séricas, microbiota intestinal modificada e interações hospedeiro-microbiota, obesidade, inflamação, estresse oxidativo, disglícemia, resistência à insulina, hipertensão e desequilíbrios hormonais.                                                                                           |
| Barbosa et al. (2022) <sup>45</sup>  | Sistemática                | Analizou a associação entre consumo de alimentos processados e ultraprocessados e hipertensão arterial em adultos e idosos.                                           | Foi encontrada associação positiva entre o consumo de AUP e pressão arterial/hipertensão arterial, enquanto evidências insuficientes foram encontradas para a associação entre o consumo de alimentos processados e hipertensão arterial.                                                                                                                                                                                              |
| Mambrini et al. (2023) <sup>46</sup> | Sistemática                | Revisou a associação entre o consumo de AUP e a incidência de obesidade e fatores de risco cardiometabólicos.                                                         | A maioria dos estudos relatou que o consumo de AUP está associado a um risco aumentado de hipertensão, diabetes e dislipidemia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Santos et al. (2020) <sup>47</sup>   | Sistemática                | Revisou a associação entre consumo de alimentos segundo processamento e fatores cardiometabólicos em adultos e/ou idosos.                                             | O consumo de AUP foi positivamente associado a sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial e síndrome metabólica. A qualidade da evidência foi considerada moderada para o desfecho sobrepeso e obesidade e fraca para hipertensão e síndrome metabólica.                                                                                                                                                                              |
| Guo et al. (2023) <sup>48</sup>      | Sistemática e meta-análise | Examinou a associação entre o consumo de AUP e o risco de desfechos cardiovasculares em estudos de coorte.                                                            | Associação significativa entre maior consumo de AUP e uma maior probabilidade de DCV. O risco de DCV aumentou em aproximadamente 7% com uma ingestão de AUP de até uma porção/dia. A análise de subgrupo revelou um aumento significativo no risco de DCV total e de hipertensão com o aumento do consumo de AUP.                                                                                                                      |
| Wang et al. (2023) <sup>49</sup>     | Guarda-chuva               | Examinou revisões sistemáticas sobre associação entre AUP e risco de hipertensão em diversas populações, bem como a qualidade das evidências.                         | Incluiu 7 revisões sistemáticas. Os resultados revelaram evidências sugestivas de uma associação entre o alto consumo de AUP e a incidência de hipertensão em comparação com o baixo consumo. Contudo, a certeza do resultado agrupado foi criticamente baixa e sugestiva, indicando que os resultados devem ser interpretados e utilizados com cautela.                                                                               |
| Beserra et al. (2020) <sup>50</sup>  | Sistemática                | Revisou a relação do consumo de AUP e o perfil lipídico de crianças e adolescentes.                                                                                   | Os resultados apontam o efeito prejudicial do consumo de AUP sobre o perfil lipídico de crianças e adolescentes. Nove estudos mostraram que o consumo de AUP estava relacionado com o aumento do LDL-c, colesterol total, triglicerídeos e diminuição do HDL-c. Três estudos não encontraram nenhuma relação e dois mostraram que a maior ingestão de cereais prontos estava relacionada com a diminuição de colesterol total e LDL-c. |

arterial, e sua ocorrência aumenta o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>55</sup>. A presença de cálcio nas artérias coronarianas é um indicador de doença aterosclerótica subclínica<sup>56</sup>. Montera-Salazar et al. (2020)<sup>36</sup> avaliaram, por tomografia computadorizada, o escore de cálcio de 1876 homens. O consumo de AUP foi avaliado pelo questionário de frequência alimentar semiquantitativo, contendo 136 alimentos. Cerca de 10% dos participantes apresentaram um escore de cálcio  $\geq 100$ , indicativo de doença aterosclerótica subclínica moderada a severa. Uma associação significativa dose-resposta foi observada entre o consumo de AUP (ajustado para o total de energia da dieta) e o risco de ter um escore de cálcio  $\geq 100$ . A razão de chance ajustada de ter um escore de cálcio  $\geq 100$  segundo quartos de consumo de AUP (aproximadamente 100g/dia no quarto

inferior e 500g/dia no quarto superior) foi de 1,00 (ref), 1,50 (95% IC 0,93-2,42), 1,56 (95% IC 0,96-2,52) e 2,00 (95% IC 1,26-3,16), p de tendência 0,005.

## 2.2. Hipertensão

Wang et al. (2023)<sup>57</sup> apontam que existem evidências sugestivas da associação entre o maior consumo de AUP e a incidência de hipertensão. Foram avaliados os dados de 9 estudos de coorte e estudos transversais, mostrando uma OR de 1,23, com intervalo de confiança de 1,11 a 1,37, sugerindo evidência da associação (classe III), contudo com a qualidade da evidência sendo classificada como muito baixa. Um dos estudos desta revisão, realizado com mulheres no México, chama a atenção por mostrar associação específica entre bebidas ultraprocess-

sadas e carnes ultraprocessadas com o aumento de hipertensão (IRR 1,32, IC95% 1,10-1,65; IRR 1,17, IC95% 1,01-1,36, respectivamente), apesar de não ter havido associação em relação aos sólidos e ao total de AUP<sup>58</sup>. Duffey et al. (2010)<sup>59</sup> e Lajous et al. (2014)<sup>60</sup> apresentaram resultados semelhantes em relação ao elevado consumo de bebidas adoçadas e carnes processadas, respectivamente, em relação ao risco de hipertensão. Esses resultados trazem a necessidade de atenção para esses subgrupos de AUP no contexto da prevenção e tratamento da hipertensão. Deve ser considerado aqui que esses alimentos tradicionalmente contêm excesso de sal e açúcar, que podem ser prejudiciais no manejo nutricional dessa condição<sup>61</sup>.

Um trabalho com adultos coreanos mostrou que o terço superior de consumo de AUP foi significativamente associado com elevação da pressão arterial comparado ao terço inferior, mesmo após ajustes para potenciais variáveis de confusão. A contribuição energética média dos AUP segundo terços foi de 6,9%, 20,3% e 43,6%, respectivamente. Além disso, foi observada uma tendência linear de elevação da pressão arterial ao longo dos terços de contribuição energética dos AUP. A associação entre a contribuição energética de AUP e a elevação da pressão arterial foi mais pronunciada nos grupos de indivíduos com obesidade (OR 1,42; IC95% 1,08-1,87) e mulheres na pré-menopausa (OR 1,46; IC95% 1,15-1,84). Contudo, um nível marginal de associação foi percebido em alguns grupos como não fumantes e indivíduos sem obesidade<sup>22</sup>. Isso nos leva a pensar no consumo dos AUP como um fator agravante do risco em indivíduos com fatores de risco prévios, além da possibilidade de a obesidade atuar como um mediador na via de causalidade entre o consumo alimentar e a hipertensão, visto que outro estudo mostrou que ao incluir o mediador IMC (índice de massa corpórea) a associação entre o consumo de AUP e hipertensão perde a significância<sup>24</sup>.

### 2.3. Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O consumo de bebidas ultraprocessadas, artificialmente adoçadas ou contendo açúcar, tem sido associado a um maior risco de AVC. Rahmani et al. (2019)<sup>62</sup>, em um estudo de coorte prospectivo envolvendo mulheres na pós-menopausa, mostraram que aquelas que apresentavam um consumo excessivo de bebidas adoçadas artificialmente ( $\geq 2$  porções/dia), quando comparadas com raro consumo ( $< 1$  porção/semana), apresentaram um aumento do risco de AVC por todas as causas (OR 1,23; IC95% 1,02-1,47) e AVC isquêmico (OR 1,31; IC95% 1,06-1,63). O risco de AVC isquêmico pelo menos dobrou nas mulheres com consumo excessivo das bebidas adoçadas artificialmente que apresentavam IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (OR 2,03; IC95% 1,38-2,98) e naquelas com história prévia de DCV ou diabetes (OR 2,44; IC95% 1,47-4,04). Em 2023, uma meta-análise mostrou que tanto as bebidas adoçadas com açúcar (OR 1,09; IC95% 1,00-1,17) quanto as artificialmente adoçadas (OR 1,54; IC95% 1,05-2,26) foram significativamente associadas a um maior risco de AVC, alertando que as bebidas adoçadas com edulcorantes não são consideradas alternativas saudáveis e menos prejudiciais<sup>63</sup>.

Ainda, um estudo ecológico usou dados de municípios brasileiros a fim de explorar a associação entre o ambiente alimentar não saudável (desertos alimentares) e mortalidade por DCV prematura. Para caracterizar o ambiente alimentar, foi considerada a densidade de alimentos não processados e ultraprocessados por 10.000 habitantes e classificados em terços. Nos municípios com maior oferta de AUP, houve maior risco de mortalidade por AVC (OR segundo terço: 1,19; IC95% 1,13-1,25 e OR terceiro terço: 1,22; IC95% 1,15-1,30)<sup>64</sup>.

### 2.4. Morbidade e mortalidade

Dentre as doenças crônicas não transmissíveis, as DCV representam uma importante causa de mortalidade e, como já exposto, a qualidade da dieta impacta notoriamente o risco do seu desenvolvimento, com estudos apontando que uma alimentação saudável e balanceada pode reduzir em até 50% o risco de DCV<sup>3,4,65,66</sup>. Nesse sentido, estudos têm avaliado a associação dos alimentos ultraprocessados com a mortalidade por DCV. Uma análise agrupada de seis coortes mostrou uma associação direta entre uma maior exposição a AUP e um maior risco de incidência de eventos cardiovasculares, como morbidade e mortalidade (razão de chance dose-resposta 1,04, IC95% 1,02 a 1,06, sugerindo associação, mas com baixa qualidade das evidências, e razão de chance não dose-resposta 1,35, IC95% 1,18 a 1,54, também sugerindo associação, com muito baixa qualidade das evidências)<sup>67</sup>.

## 3. Possíveis efeitos dos ultraprocessados sobre o risco cardiovascular

Os AUP diferem dos alimentos não processados ou minimamente processados em diversos aspectos que despontam como os possíveis mecanismos de ação destes sobre o risco cardiovascular. Dentre esses aspectos, destacam-se:

### 3.1. Perfil nutricional desfavorável

Os AUP tendem a conter excesso de nutrientes críticos à saúde cardiovascular, como açúcar, gordura saturada e sódio, alta densidade energética e baixa quantidade de fibras, proteínas, potássio, micronutrientes e fitoquímicos<sup>8, 68, 69</sup>. Além disso, os AUP tipicamente contêm ingredientes derivados do processamento de alimentos, tais como xarope de glicose, amido modificado, maltodextrina, gordura hidrogenada (trans) e interesterificada<sup>5</sup>. Deve-se considerar que isso representa um perfil de nutrientes contrário às recomendações das principais diretrizes relacionadas às doenças cardiovasculares<sup>6,61,70</sup>. Por exemplo, Louzada et al. (2015) mostraram que o perfil nutricional da fração de consumo relativo a AUP contribuía com 12% do percentual total de energia, enquanto as recomendações atuais são de até 10%, e, na presença de dislipidemia, até 7%<sup>9</sup>. O mesmo trabalho mostra uma relação sódio/potássio de 2,31 na fração de consumo relativo a AUP, enquanto a mesma relação na fração de alimentos in natura e minimamente processados foi de 1,07<sup>71</sup>. As recomendações atuais sugerem que a ingestão de potássio deve ser maior que a ingestão de sódio, porém essa

recomendação torna-se mais distante com maior consumo de AUP<sup>72</sup>.

### 3.2. Presença de aditivos alimentares

Sellem et al. (2023) mostraram associação entre emulsificantes com maior risco de DCV, doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular. Os possíveis mecanismos descritos referem-se a alterações na microbiota intestinal, permeabilidade intestinal e inflamação sistêmica de baixo grau<sup>71</sup>. Outro grupo de aditivos já associados a maior risco cardiovascular - e, em especial, aumento do risco de doença cerebrovascular - são os edulcorantes artificiais. A ingestão de aspartame foi associada ao aumento do risco de evento cerebrovascular (1,17, IC95% 1,03-1,33,  $p = 0,02$ ), e de acesulfame de potássio e sucralose, ao aumento do risco de DAC (1,40, IC95% 1,60-1,84,  $p = 0,02$  e 1,31, IC95% 1,00-1,71,  $p = 0,05$ , respectivamente). Vale apontar que dentre os alimentos que mais contribuíam com o consumo de edulcorantes artificiais estavam as bebidas adoçadas artificialmente e bebidas lácteas. Dentre os mecanismos descritos, encontram-se alterações cardiometabólicas, disfunção vascular, alteração de microbiota e inflamação<sup>73</sup>.

### 3.3. Potencial contaminação por xenobióticos

Foi encontrada potencial contaminação por xenobióticos tais como acrilamida e produtos de glicação enzimática (AGE), bem como ftalatos, toxinas produzidas durante o processamento dos alimentos e liberadas dos materiais de embalagens, respectivamente. Estudos apontam o impacto cardiovascular desses xenobióticos. Os AGE, por exemplo, contribuem para aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação, favorecendo o espessamento da aorta, o envelhecimento vascular e a disfunção cardíaca<sup>74,75</sup>. Wang et al. (2023) mostraram que a exposição a ftalatos, avaliados por análise de seus metabólitos urinários, pelo menos dobrou o risco de mortalidade por DCV em indivíduos com diabetes mellitus<sup>49</sup>.

### 3.4. Menor saciedade e estímulo ao consumo excessivo

As técnicas tradicionalmente usadas no processamento desses alimentos, como extrusão e calor excessivo, modificam a matriz alimentar e, consequentemente, a digestibilidade dos alimentos, impactando na saciedade. Além disso, a combinação de açúcar, gordura e sal com aditivos alimentares torna tais alimentos atrativos e mais palatáveis, potencializando o sistema de recompensa e induzindo à alimentação, mesmo quando não há fome<sup>76-78</sup>. Deve-se considerar que o excesso do consumo de AUP favorece o ganho de peso e está associado a um maior risco de obesidade abdominal e uma maior prevalência de obesidade, fatores de risco predisponentes para DCV<sup>79,80</sup>.

Uma vez considerados esses aspectos, é preciso ainda chamar a atenção para o que talvez seja um dos pontos principais relacionados ao crescente consumo de AUP: esses alimentos estão substituindo os alimentos in natura ou minimamente processados na dieta, como frutas, hortaliças, feijões, oleaginosas e sementes, os quais são recomendados por modelos de dieta tradicionalmente indicados para prevenção e tratamento de DCV, como as dietas DASH e do mediterrâneo, e, por isso,

também são indicados pelas diretrizes relacionadas à saúde cardiovascular<sup>6,61,70</sup>. Assim, o que se observa é o aumento do consumo de alimentos com potencial prejudicial e a redução do consumo de alimentos com potencial protetor.

## 4. Conclusão

As evidências atuais sugerem uma associação entre o consumo de AUP e desfechos relacionados a DCV. Dentre os possíveis mecanismos para essa associação estão o perfil nutricional desfavorável dos AUP, o favorecimento ao consumo excessivo de nutrientes críticos e o fato de esses alimentos estarem deslocando alimentos in natura ou minimamente processados da dieta, o que é bem embasado e pode subsidiar as recomendações de guias e diretrizes. Contudo, a despeito do potencial negativo do perfil nutricional desses alimentos, apenas focar em sua reformulação não é suficiente, pois não elimina outros possíveis efeitos prejudiciais à saúde cardiovascular associados aos demais ingredientes/toxinas presentes nos AUP. Deve-se considerar que a reformulação nutricional, muitas vezes, ocorre sem evidências de benefícios para a saúde cardiovascular, como a substituição de açúcar por adoçante<sup>72</sup>. Ainda, considerando a reformulação, a lucratividade com os AUP tende a desencorajar as mudanças ou, quando feitas, trazem um impacto de custo que favorece uma inequidade na aquisição de alimentos.

Sendo assim, e considerando a meta da Organização Mundial de Saúde de reduzir até 2030, por meio de prevenção e tratamento, em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis, dentre estas as DCV, faz-se necessário a adoção de políticas públicas e ações, inclusive junto às sociedades médicas, a fim de limitar o acesso e o consumo de AUP e, por sua vez, estimular e facilitar o consumo de alimentos in natura ou minimamente processados.

## Referências

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour L, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.
2. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM de, Ribeiro ALP. Mortalidade por doenças cardiovasculares segundo o sistema de informação sobre mortalidade e as estimativas do estudo carga global de doenças no Brasil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):152-60.
3. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. American Heart Association (2022). Life's essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 146(5):e18-e43.
4. Salehin S, Rasmussen P, Mai S, Mushtaq M, Agarwal M, Hasan SM, et al. Plant based diet and its effect on cardiovascular disease. *Intern J Environ Res Public Health*, 20(4):3337.
5. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019;22(5):936-41.



6. Precoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891.
7. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e472-e487.
8. Canella DS, Montera VSP, Oliveira N, Mais LA, Andrade GC, Martins APB. Food additives and PAHO's nutrient profile model as contributors' elements to the identification of ultra-processed food products. *Sci Rep.* 2023;13:13698.
9. Costa Louzada ML, Martins AP, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro R, et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2015;49:38.
10. Juul F, Martinez-Steele E, Parekh N, Monteiro CA, Chang VW. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *Br J Nutr.* 2018;120(1):90-100.
11. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein A, Parekh N. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1520-31.
12. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Alles B, Mejean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Sante). *BMJ.* 2019;365:1451.
13. Micha R, Shulkin ML, Penalvo JL, Khatibzadeh S, Singh GM, Rao M, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One.* 2017;12(4):e0175149.
14. Elizabeth L, Machado P, Zinocker M, Baker P, Lawrence M. Ultra-processed foods and health outcomes: a narrative review. *Nutrients.* 2020;12(7):1955.
15. Chen X, Chu J, Hu W, Sun N, He Q, Liu S, et al. Associations of ultra-processed food consumption with cardiovascular disease and all-cause mortality: UK Biobank. *Eur J Public Health.* 2022;32(5):779-85.
16. Yisahak SF, Hinkle SN, Mumford SL, Gleason JL, Grantz KL, Zhang C, et al. Periconceptional and first trimester ultraprocessed food intake and maternal cardiometabolic outcomes. *Diabetes Care.* 2022;45(9):2028-36.
17. Li H, Wang Y, Sonestedt E, Borné Y. Associations of ultra-processed food consumption, circulating protein biomarkers, and risk of cardiovascular disease. *BMC Medicine.* 2023;21(1):415.
18. Cordova R, Viallon V, Fontvieille E, Peruchet-Noray L, Jansana A, Wagner KH, et al. Consumption of ultra-processed foods and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *The Lancet Regional Health.* 2023;35:100771.
19. Nardocci M, Polsky JY, Moubarac JC. Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults. *Can J Public Health.* 2021;112(3):421-429.
20. Canhada SL, Vigo A, Luft VC, Levy RB, Alvim SM, Del Carmen MM, et al. Ultra-processed food consumption and increased risk of metabolic syndrome in adults: the ELSA-Brasil. *Diabetes Care.* 2023;46(2):369-76.
21. Zhang Z, Jackson SL, Steele EM, Gillespie C, Yang Q. Relationship between ultraprocessed food intake and cardiovascular health among U.S. adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2018. *J Adolesc Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine.* 2022;70(2):249-57.
22. Shim SY, Kim HC, Shim JS. Consumption of ultra-processed food and blood pressure in Korean adults. *Korean Circ J.* 2022;52(1):60-70.
23. Nilson EAF, Ferrari G, Louzada MLDC, Levy RB, Monteiro CA, Rezende LFM. The estimated burden of ultra-processed foods on cardiovascular disease outcomes in Brazil: A modeling study. *Front Nutrition.* 2022;9:1043620.
24. Scaranni PODS, Cardoso LO, Chor D, Melo ECP, Matos SMA, Giatti L, et al. Ultra-processed foods, changes in blood pressure and incidence of hypertension: the Brazilian longitudinal study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr.* 2012;24(11):3352-60.
25. Zhang Z, Jackson SL, Martinez E, Gillespie C, Yang Q. Association between ultraprocessed food intake and cardiovascular health in US adults: a cross-sectional analysis of the NHANES 2011-2016. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(2):428-36.
26. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, De Curtis A, Persichillo M, Sofi F, et al. Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-sani Study. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(2):446-55.
27. Li M, Shi Z. Ultra-processed food consumption associated with incident hypertension among Chinese adults-results from China health and nutrition survey 1997-2015. *Nutrients.* 2022;14(22):4783.
28. Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H, Rey-García J, Moreno-Franco B, Åkesson A, Banegas JR, et al. High consumption of ultra-processed food is associated with incident dyslipidemia: a prospective study of older adults. *J Nutr.* 2021;151(8):2390-8.
29. Du S, Kim H, Rebholz CM. Higher ultra-processed food consumption is associated with increased risk of incident coronary artery disease in the atherosclerosis risk in communities study. *J Nutr.* 2021;151(12):3746-54.
30. Griffin J, Albaloul A, Kopytek A, Elliott P, Frost G. effect of ultraprocessed food intake on cardiometabolic risk is mediated by diet quality: a cross-section study. *BMJ Nutr Prev Health.* 2021;49(1):174-180.
31. Zhong GC, Gu HT, Peng Y, Wang K, Wu YQ, Hu TY, et al. Association of ultra-processed food consumption with cardiovascular mortality in the US population: long-term results from a large prospective multicenter study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):21.
32. Barbosa LB, Vasconcelos NBR, Dos Santos EA, Dos Santos TR, Ataíde-Silva T, Ferreira HDS. Ultra-processed food consumption and metabolic syndrome: a cross-sectional study in Quilombola communities of Alagoas, Brazil. *Int J Equity Health.* 2023;22(1):14.
33. Lima LR, Nascimento LM, Gomes KRO, Martins MDCCE, Rodrigues MTP, Frota KMG. Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e parâmetros lipídicos em adolescentes. *Ciência & Saude Coletiva.* 2020;25(10):4055-64.
34. Kityo A, Lee SA. The intake of ultra-processed foods, all-cause, cancer and cardiovascular mortality in the Korean Genome and Epidemiology Study-Health Examinees (KoGES-HEXA) cohort. *PLoS One.* 2023;18(5):e0285314.
35. Rezende-Alves K, Hermsdorff HHM, Miranda AEDS, Lopes ASC, Bressan J, Pimenta AM. Food processing and risk of hypertension: Cohort of Universities of Minas Gerais, Brazil (CUME Project). *Public Health Nutr.* 2021;24(13):4071-79.
36. Montero-Salazar H, Donat-Vargas C, Moreno-Franco B, Sandoval-Insausti H, Civeira F, Laclaustra M, et al. High consumption of ultra-processed food may double the risk of subclinical coro-

- nary atherosclerosis: the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *BMC Medicine*. 2020;18(1):235.
37. Ansari S, Mohammadifard N, Haghighatdoost F, Zarepur E, Mahmoudi S, Nouri F, et al. The relationship between ultra processed food consumption and premature coronary artery disease: Iran premature coronary artery disease study (IPAD). *Front Nutr*. 2023;10:1145762.
  38. Rocha TFD, Curioni C, Verly Junior E, Bezerra F, Faerstein E. Padrão de consumo de alimentos, excesso de peso e risco cardiovascular: uma análise transversal do Estudo Pró-Saúde, 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema único de Saúde do Brasil*. 2021;30(4):e2021033.
  39. Szwarcwald CL, Souza Júnior PRB, Damacena GN, Stopa SR, Barros MBA, Malta DC. Healthy lifestyle and recommendations in health care among hypertensive and diabetic patients in Brazil, 2019. *Brazilian J Epidemiol*. 2021;24(suppl 2):e210017.
  40. Moreira PV, Hyseni L, Moubarac JC, Martins APB, Baraldi LG, Capewell S, et al. Effects of reducing processed culinary ingredients and ultra-processed foods in the Brazilian diet: a cardiovascular modelling study. *Public Health Nutr*. 2018;21(1):181-8.
  41. Vasconcelos LMP, da Costa PANA, Leite LFFE, de Araújo JM, Louzada MLC, Lira FCLR, et al. Projected impact of change in the percentage of energy from each NOVA group intake on cardiovascular disease mortality in Brazil: a modelling study. *BMJ Open*. 2022;12(4):e057953.
  42. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PloS One*. 2015;10(2):e0118353.
  43. Lavigne-Robichaud M, Moubarac JC, Lantagne-Lopes S, Johnson-Down L, Batal M, Laouan Sidi EA, et al. Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Québec, Canada. *Public Health Nutr*. 2018;21(1):172-80.
  44. Juul F, Vaidean G, Parekh N. Ultra-processed foods and cardiovascular diseases: potential mechanisms of action. *Adv Nutr*. 2021;12(5):1673-1680.
  45. Barbosa SS, Sousa LCM, de Oliveira SDF, Pimentel JB, Evangelista KCMS, Lyra CO, et al. A systematic review on processed/ultra-processed foods and arterial hypertension in adults and older people. *Nutrients* 2022;14(6):1215.
  46. Mambrini SP, Menichetti F, Ravella S, Pellizzari M, De Amicis R, Foppiani A, et al. Ultra-processed food consumption and incidence of obesity and cardiometabolic risk factors in adults: a systematic review of prospective studies. *Nutrients*. 2023;15(11):2583.
  47. Santos FSD, Dias MDS, Mintem GC, Oliveira IO, Gigante DP. Food processing and cardiometabolic risk factors: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2020;54:70.
  48. Guo L, Li F, Tang G, Yang B, Yu N, Guo F, Li C. Association of ultra-processed foods consumption with risk of cardio-cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2023;33(11):2076-88.
  49. Wang Z, Deng Y, Gao S, Lin Z, Zheng Z, Fang Q, et al. Association of urinary phthalate metabolites with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults with diabetes mellitus: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2014. *Front Public Health*. 2023;11:1178057.
  50. Beserra JB, Soares NIDS, Marreiros CS, Carvalho CMRG, Martins MDCCE, Freitas BJESA, et al. Crianças e adolescentes que consomem alimentos ultraprocessados possuem pior perfil lipídico? Uma revisão sistemática. *Ciencia & Saude Coletiva*. 2020;25(12):4979-89.
  51. Albertson AM, Affenito SG, Bauserman R, Holschuh NM, Eldridge AL, Barton BA. The relationship of ready-to-eat cereal consumption to nutrient intake, blood lipids, and body mass index of children as they age through adolescence. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(9):1557-65.
  52. Gibson S. Micronutrient intakes, micronutrient status and lipid profiles among young people consuming different amounts of breakfast cereals: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of Young People aged 4 to 18 years. *Public Health Nutr*. 2003; 6(8):815-20.
  53. Rauber F, Campagnolo PD, Hoffman DJ, Vitolo MR. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: a longitudinal study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):116-22.
  54. Frias JRG, Cadena LH, Villarreal AB, Piña BGB, Mejía MC, Cerros LAD, et al. Effect of ultra-processed food intake on metabolic syndrome components and body fat in children and adolescents: A systematic review based on cohort studies. *Nutrition*. 2023;111:112038.
  55. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
  56. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):345-52.
  57. Wang Z, Lu C, Wang YEF, Mentis AFA, Li X, Yang, K. Association between ultra-processed foods consumption and the risk of hypertension: An umbrella review of systematic reviews. *Hellenic J Cardiol*. 2024;76:99-109.
  58. Monge A, Canella DS, López-Olmedo N, Lajous M, Cortés-Valencia A, Stern D. Ultraprocessed beverages and processed meats increase the incidence of hypertension in Mexican women. *Br J Nutr*. 2021;126(4):600-11.
  59. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, Jacobs DR, Popkin BM. Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):954-9.
  60. Lajous M, Bijon A, Fagherazzi G, Rossignol E, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Processed and unprocessed red meat consumption and hypertension in women. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):948-52.
  61. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-58.
  62. Rahmani YAM; et al. Artificially sweetened beverages and stroke, coronary heart disease and all-cause mortality in the women's health initiative. *Stroke*. 2019;50(3):555-62.
  63. Li B, Yan N, Jiang H, Cui M, Wu M, Wang L, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages and fruit juices and risk of type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and mortality: a meta-analysis. *Front Nutr*. 2023;10:1019534.
  64. Victor A, Silva RCR, Silva NJ, Ferreira A, Barreto ML, Campello T. Influence of unhealthy food environment on premature cardiovascular disease mortality in Brazil: an ecologic approach. *Am J Prev Med*. 2023;64(2):285-92.
  65. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand S, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the



- epidemiology and risk factors. *Circulation Res.* 2017;121(6):677-94.
66. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation.* 2016;133:187-225.
  67. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree D, Mc Guinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ.* 2024;384:e077310.
  68. Martini D, Godos J, Bonaccio M, Vitaglione P, Grosso G. Ultra-processed foods and nutritional dietary profile: a meta-analysis of nationally representative samples. *Nutrients.* 2021;13(10):3390.
  69. Leitão AE, Roschel H, Oliveira-Júnior G, Genario R, Franco T, Monteiro CA, et al. Association between ultra-processed food and flavonoid intakes in a nationally representative sample of the US population. *Br J Nutr.* 2024;131(6):1074-83.
  70. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2Supl.1):1-76.
  71. Sellem L, Srouf B, Javaux G, Chazelas E, Chassaing B, Viennois E, et al. Food additive emulsifiers and risk of cardiovascular disease in the NutriNet-Santé cohort: prospective cohort study. *BMJ.* 2023;382:e076058.
  72. Schwartzbard AZ, Newman JD, Weintraub HS, Baum SJ. 2017 High Blood Pressure Clinical Practice Guideline: The Old and the New. *Clin Cardiol.* 2018;41(93):279-81.
  73. Debras C, Chazelas E, Sellem L, Porcher R, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ.* 2022;378:e071204.
  74. Jujic A, Engstrom G, Nilsson P, Johansson M. Accumulation of advanced glycation end products in skin and increased vascular ageing in the general population: the Malmö Offspring Study. *J Hypertens.* 2024;42(3):530-37.
  75. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids.* 2017;49(9):1535-41.
  76. Moss M. Salt sugar fat: How the food giants hooked us. New York: Random House; 2013.
  77. Fazzino TL, Rohde K, Sullivan DK. Hyper-palatable foods: development of a quantitative definition and application to the US Food System Database. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(11):1761-8.
  78. Neumann NJ, Fasshauer M. Added flavors: potential contributors to body weight gain and obesity? *BMC Med.* 2022;20(1):417.
  79. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metabolism.* 2019;30:1-11.
  80. Ricardo CZ, Corvalan C, Taillie LS, Quiral V, Reyes M. Changes in the use of non-nutritive sweeteners in the Chilean food and beverage supply after the implementation of the food labeling and advertising law. *Front Nutr.* 2021;8:773450.



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

Revisão

## Highlights das diretrizes brasileiras de medida da pressão arterial dentro e fora do consultório

Alessandra Lima Costa<sup>1</sup>, Paula Ribeiro Oliveira<sup>1</sup>, Ana Flávia Moura<sup>1, #</sup> , José A. Moura-Neto<sup>1</sup>,  
Cibele Isaac Saad Rodrigues<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup>Pontifícia Universidade Católica de São Paulo Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,  
Sorocaba, SP, Brasil.

**Resumo.** Trata-se de um artigo cujo objetivo é revisar aspectos e destacar os principais novos pontos abordados nas Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório, publicadas recentemente nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Foram introduzidas várias alterações nas diretrizes anteriores, de 2018, que na oportunidade foram denominadas 6ª Diretriz Brasileira de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e 4ª Diretriz Brasileira de Medida Residencial da Pressão Arterial (MRPA). Mais do que uma mudança de nome, as novas diretrizes inovam ou revisam inúmeros temas, como as orientações sobre a medida da PA desacompanhada no consultório e atualizações das indicações clínicas para medida de pressão arterial (PA), além dos valores dos critérios de normalidade da PA na MRPA. Também incorporam um fluxograma para conduta em pacientes com hipertensão mascarada e do avental branco, atualização das indicações da MAPA e MRPA, nova classificação de valores de normalidade da PA pela MAPA em crianças e adolescentes, atualização do protocolo para realização de MRPA e para esse exame em pacientes em terapia renal substitutiva. Além disso, introduzem um novo capítulo sobre o valor da Pressão Arterial Central, Velocidade de Onda de Pulso e Augmentation Index, que são técnicas disponíveis atualmente, mas ainda não disseminadas na prática clínica, para verificação dos parâmetros centrais e de rigidez arterial.

**Palavras-chave:** hipertensão, determinação da pressão arterial, hipertensão mascarada, hipertensão do avental branco, monitorização ambulatorial da pressão arterial.

*Recebido: 26 de Fevereiro de 2024; Aceito: 30 de Abril de 2024.*

## Highlights of Brazilian guidelines for in-office and out-office blood pressure measurement

**Abstract.** The article aims to review aspects and highlight the key points addressed in the newest Brazilian Guidelines for Blood Pressure Measurement Inside and Outside the Office, recently published in the Brazilian Archives of Cardiology. Several changes have been introduced to the previous guidelines of 2018, which were then named the 6th Brazilian Guideline for Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM), and the 4th Brazilian Guideline for Home Blood Pressure Measurement (HBPM). Beyond the name change, the new guidelines innovate and review numerous topics such as guidance on unattended Blood Pressure (BP) measurement in the office, updates on clinical indications for BP measurement, and the normality criteria values in HBPM. They also include new flowchart for managing patients with masked hypertension and white coat hypertension, updates on ABPM and HBPM indications, a new classification of BP normality values by ABPM in children and adolescents, an update of the protocol for HBPM and also for this examination in patients undergoing renal replacement therapy, in addition to the introduction of a new chapter on the value of Central Blood Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index, which are currently available techniques, although not yet widely disseminated in clinical practice, for assessing central parameters and arterial stiffness.

**Keywords:** hypertension, blood pressure determination, masked hypertension, white coat hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

<sup>#</sup> Autor de correspondência. E-mail: [anaflaviamoura@bahiana.edu.br](mailto:anaflaviamoura@bahiana.edu.br).

## 1. Introdução

A medida da pressão arterial (PA) no consultório deve ser realizada em todos os atendimentos por qualquer profissional de saúde treinado. A precisão desse método é essencial não apenas pelo seu valor diagnóstico e de classificação da PA, mas também para prevenir resultados subestimados ou superestimados, que podem determinar condutas inadequadas<sup>1</sup>.

Fora do consultório, a monitorização residencial da PA (MRPA) ou a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) podem ser feitas por meio de equipamentos portáteis. Esses dispositivos permitem a avaliação da PA ao longo do dia e da noite, de forma automática (MAPA) ou operada pelo próprio paciente (MRPA), fornecendo uma visão mais ampla e adequada do perfil pressórico. Esses métodos são especialmente úteis e mais fidedignos para avaliação da PA, devendo ser de conhecimento médico sua correta indicação e aplicação<sup>2,3</sup>.

Em 2023, houve a publicação da 6ª Diretriz Brasileira de MAPA e da 4ª Diretriz Brasileira de MRPA, que atualizaram as diretrizes publicadas em 2018 e passaram a ser denominadas “Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório”<sup>4</sup>. Essa atualização reflete a abrangência e a atualidade das diretrizes, assim como seu impacto na prática clínica. A atualização conta com modificações relevantes de aspectos fundamentais na avaliação da medida e monitorização da PA, tanto no consultório quanto fora desse ambiente.

Este artigo tem o objetivo de destacar os principais pontos das Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório (2023), tendo em vista a importância desse procedimento para prevenção, diagnóstico, acompanhamento e tratamento da hipertensão arterial (HA)<sup>4</sup>.

## 2. Atualizações nas medidas de pressão arterial no consultório

A medida da pressão arterial (PA) pela técnica auscultatória requer um esfigmomanômetro e um estetoscópio e é realizada a partir da ausculta dos sons de Korotkoff, desencadeados pela contração do ventrículo esquerdo durante a deflação do manguito<sup>4</sup>. A diretriz mais recente traz novas orientações para a medida da PA a partir da técnica auscultatória e da medida desacompanhada no consultório, ambas ilustradas na Figura 1.

### 2.1. Avaliação rigorosa de hipotensão postural<sup>1,5-7</sup>

A nova diretriz destaca que a hipotensão postural deve ser investigada principalmente em idosos, pessoas com disautonomia e pacientes que fazem uso de anti-hipertensivos.

- Como fazer a avaliação: Compara-se a PA do paciente em decúbito por 5 min e em ortostase após 1-3 min da mudança de posição.
- Diagnóstico: Redução maior ou igual a 20 mmHg na PA sistólica e/ou redução maior ou igual a 10 mmHg na PA diastólica.

Figura 1 - Novas orientações para medida da pressão arterial (PA) no consultório.



Fonte: Adaptada de Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório - 2023<sup>4</sup>.

### 2.2. Classificação da PA<sup>8-12</sup>

A partir dos 18 anos, a PA aferida em consultório é classificada conforme a Tabela 1.

## 3. Atualizações nas medidas de pressão arterial fora do consultório<sup>2,3,12-16</sup>

A PA pode apresentar comportamentos anômalos e, portanto, não deve ser resumida a uma única medida. Ela precisa ser

Tabela 1 - Classificação da pressão arterial no consultório a partir dos 18 anos<sup>4</sup>.

| Classificação         | Pressão arterial sistólica (mmHg) | Pressão arterial diastólica (mmHg) |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ótima                 | < 120 e                           | < 80                               |
| Normal                | 120-129 e/ou                      | 80-84                              |
| Pré-hipertensão       | 130-139 e/ou                      | 85-89                              |
| Hipertensão estágio 1 | 140-159 e/ou                      | 90-99                              |
| Hipertensão estágio 2 | 160-179 e/ou                      | 100-109                            |
| Hipertensão estágio 3 | ≥ 180 e/ou                        | ≥ 110                              |

reavaliada em outros momentos, dependendo da indicação clínica. Nesse sentido, ela é aferida fora do consultório por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Também pode ser feita a automedida (AMPA), que não apresenta protocolo específico ou estudo de validação e, portanto, não tem valor diagnóstico, apenas valor auxiliar. A nova diretriz destaca a medida da PA em farmácias, que, apesar de não apresentar critérios de valores, é importante para a identificação de possíveis hipertensos. Como novidade, traz a medida em espaços públicos, principalmente em campanhas, que rastreiam a possibilidade de hipertensão, desde que seja realizado o encaminhamento correto para seguimento. A indicação clínica atualizada das medidas da PA no consultório e fora dele está destacada na Tabela 2.

### 3.1. PA durante o exercício físico<sup>1,17</sup>

A nova diretriz destaca a importância da medida da PA durante o exercício físico aeróbico em hipertensos mal controlados e/ou com resposta hiper-reativa ao exercício.

- Antes do exercício: Realizar a aferição com método validado, auscultatório ou oscilométrico, na posição sentada ou em pé, de acordo com o exercício que será realizado. Iniciar o exercício somente se os valores forem iguais ou menores que 160/105 mmHg.
- Durante o exercício: Realizar a medida em momentos de equilíbrio metabólico durante o esforço (intensidade mantida por pelo menos 3 minutos).
- Recomendação: Em caso de valores maiores que 180/105 mmHg, reduzir a intensidade do exercício.

### 3.2. Novas preconizações para serviço de MAPA e MRPA<sup>18</sup>

Dentre as especificidades para serviços de MAPA e MRPA já trazidas nas diretrizes anteriores, uma nova certificação e validação são necessárias para os monitores utilizados nesses exames. Atualmente, é exigido o certificado de validação pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

(INMETRO), e esses monitores validados podem ser consultados através do site: [<http://www.stridebp.org>].

### 3.3. Valores atualizados dos critérios de normalidade da PA na MRPA<sup>1,19,20</sup>

A média da PA a ser considerada para definição de normalidade é a do período total da MRPA, que permanece entre 24 e 36 medidas, em um período de 4 a 6 dias, com 3 medidas pela manhã e 3 medidas ao entardecer/noite. Entretanto, a análise das médias nos períodos da manhã e da tarde/noite pode ser útil para a definição de estratégias mais individualizadas para o tratamento medicamentoso. Considera-se anormal a média das medidas da MRPA  $\geq 130$  mmHg para a PA sistólica e/ou  $\geq 80$  mmHg para a PA diastólica. Esses valores foram recomendados pela Diretriz Brasileira de HA de 2020 e diferem dos valores de normalidade anteriormente sugeridos pela 7ª Diretriz Brasileira de HA (2016) e pela 4ª Diretriz de MRPA (2018)<sup>5,8</sup>.

### 3.4. Atualização das indicações, limitações, vantagens e desvantagens da MAPA e MRPA (G:I- NE:C)<sup>4</sup>

#### 3.4.1. Indicações para ambos

- Suspeita de efeito do avental branco:
  - HA estágio 1 no consultório
  - PA  $> 140/90$  mmHg no consultório, sem lesão de órgão-alvo (LOA) e baixo risco cardiovascular (RCV);

Tabela 3 - Valores de PA considerados anormais nas medidas casuais (consultório), pela MAPA (nas 24 h, vigília e durante o sono) e na MRPA para definição de diagnósticos (GR: I - NE: B)<sup>4</sup>.

| Tipo de Medida     | PA sistólica (mmHg) | PA diastólica (mmHg) |
|--------------------|---------------------|----------------------|
| Consultório        | $> 140$ e/ou        | $\geq 90$            |
| MAPA 24 h          | $\geq 130$ e/ou     | $\geq 80$            |
| MAPA vigília       | $\geq 135$ e/ou     | $\geq 85$            |
| MAPA sono          | $\geq 120$ e/ou     | $\geq 70$            |
| MRPA - MAPA 5 dias | $\geq 130$ e/ou     | $\geq 80$            |

Tabela 2 - Indicação clínica atualizada das medidas da PA no consultório e fora dele<sup>5,12</sup>.

| Uso clínico         | Consultório            | MRPA                   | MAPA                     | AMPA                      | Farmácia                  | Espaços públicos        |
|---------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Triagem             | Fortemente indicado    | Indicado               | Não indicado             | Moderadamente indicado    | Moderadamente indicado    | Indicado                |
| Diagnóstico inicial | Indicado               | Moderadamente indicado | Fortemente indicado      | Não indicado              | Não indicado              | Não indicado            |
| Ajuste de dose      | Indicado               | Moderadamente indicado | Moderadamente indicado   | Não há indicação definida | Não indicado              | Não indicado            |
| Seguimento          | Moderadamente indicado | Fortemente indicado    | Indicado                 | Não há indicação definida | Não há indicação definida | Não indicado            |
| Indicação principal | Triagem de seguimento  | Seguimento             | Diagnóstico inicial      | Triagem                   | Não há indicação definida | Triagem de oportunidade |
| Valores             | $\geq 140/90$          | $\geq 130/80$          | $\geq 130/80$ (nas 24 h) | Não há valor definido     | Não há valor definido     | Não há valor definido   |



- Hipertensão sistólica isolada ou diastólica isolada no consultório.
- Suspeita de Hipertensão Mascarada:
  - PA faixa de pré-hipertensão (130-139 e/ou 85-89 mmHg);
  - PA < 140/90 mmHg no consultório com LOA e alto RCV.
- PA elevada no consultório ou suspeita de pré-eclâmpsia em gestantes;
- Investigar hipertensão não controlada (HTNC), hipertensão arterial resistente (HAR) e redução excessiva da PA;
- Ajustar medicação anti-hipertensiva;
- Assegurar controle adequado da PA.

#### 3.4.2. Indicações apenas de MAPA

- Avaliar o controle da PA nas 24 h, durante o sono e atividades diárias;
- Identificar hipotensão postural, pós-prandial e na sesta;
- Avaliar as variações da PA na disautonomia;
- Avaliar sintomas, principalmente hipotensão.

#### 3.4.3. Indicações apenas de MRPA

- Monitorizar eficácia do tratamento a longo prazo e melhorar a adesão.

### 3.5. Atualização do protocolo para realização de MRPA<sup>4</sup>

Com base em diversos estudos e evidências disponíveis na literatura, são apresentadas a seguir as recomendações desta diretriz (GR: I - NE: C):

- Número de medidas: Devem ser obtidas idealmente de 24 a 36 medidas válidas.
- Período de verificação: O período sugerido é de 4 a 6 dias.
- Dia de instalação: São realizadas medidas no consultório (preferencialmente, três) e medidas à noite em domicílio, para diminuir um possível efeito do avental branco. As medidas realizadas no consultório ou no domicílio no dia de instalação devem ser excluídas do cálculo da média da MRPA (utilizar para a média as medidas a partir do dia seguinte à instalação).
- Dias 1, 2, 3, 4, 5 e 6 da MRPA: No domicílio, são realizadas medidas de PA por cerca de 4, 5 ou 6 dias. O paciente deve fazer 3 medidas pela manhã e 3 medidas ao entardecer ou à noite.
- Exclusão de medidas: Devem ser excluídas medidas discrepantes, tais como PA diastólica > 140 mmHg ou < 40 mmHg, PA sistólica < 70 mmHg ou > 250 mmHg, PA sistólica < PA diastólica anterior ou seguinte, PA diastólica > PA sistólica anterior ou seguinte, pressão de pulso < 20 mmHg ou > 100 mmHg, desde que não exista justificativa clínica para preservá-las no conjunto de medidas obtidas.

É muito importante a elaboração de um diário do exame, que deve conter informações sobre o uso de medicamentos e os valores precisos das medidas realizadas.

### 4. Novos comportamentos da PA em indivíduos sob tratamento medicamentoso e atualização na conduta para hipertensão mascarada e do avental branco

Foram definidos oito tipos de comportamentos da PA: normotensão, hipertensão controlada, hipertensão sustentada, hipertensão sustentada não controlada, hipertensão do avental branco, hipertensão do avental branco não controlada, hipertensão mascarada e hipertensão mascarada não controlada. Atualmente, com o uso do MAPA, tem-se o nono comportamento, a hipertensão noturna<sup>4</sup>. Em relação à classificação, destacam-se as seguintes definições:

- Hipertensão controlada: Indivíduo com os valores de PA dentro da normalidade (vide tópico 3.3) em uso de medicação anti-hipertensiva<sup>4</sup>.
- Hipertensão sustentada e sustentada não controlada: PA com valores anormais na medida de consultório e na medida realizada pelo MAPA ou MRPA (vide tópico 3.3). Se o paciente utilizar medicamentos anti-hipertensivos, é definida como sustentada não controlada<sup>4</sup>.

Na MAPA, tem sido considerado, empiricamente, efeito do avental branco significativo quando  $\geq 20$  mmHg para PA sistólica e/ou  $\geq 10$  mmHg para PA diastólica. Já na MRPA, considera-se  $\geq 15$  mmHg para PAS e/ou  $\geq 9$  mmHg para PAD. Nesses pacientes, existe um aumento do risco de se transformar em hipertensão sustentada quando comparados aos normotensos. Dessa maneira, recomenda-se que o diagnóstico seja confirmado e os pacientes sejam seguidos anualmente, ou com mais frequência naqueles com alto risco, através de MAPA e/ou MRPA para identificar hipertensão sustentada. Não existem evidências para tratamento medicamentoso<sup>4,21</sup>.

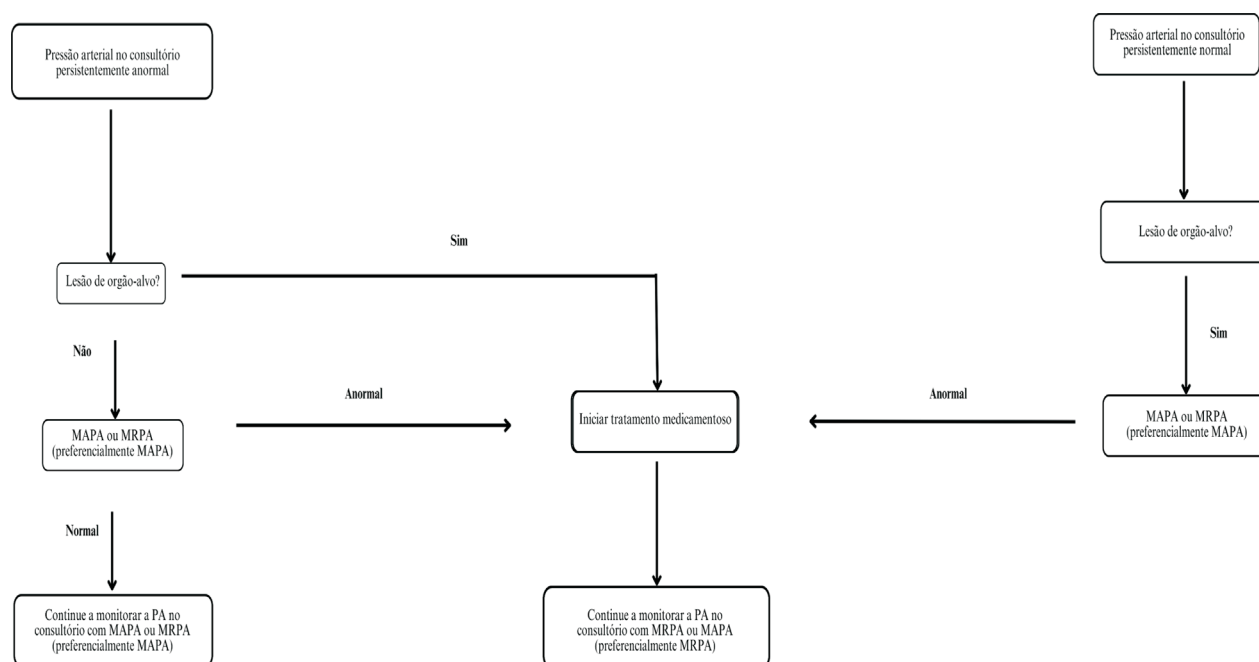
O efeito de mascaramento significativo é definido pela diferença  $\leq -1$  mmHg entre a média da PAS e/ou PAD obtida na clínica e a média da MRPA. Apesar disso<sup>8</sup>, esse efeito não muda o diagnóstico do comportamento da hipertensão do paciente. Algumas características merecem investigação, sendo elas: relatos de PA elevada fora do consultório, indivíduos com pré-hipertensão no consultório, lesão de órgão alvo ou risco cardiovascular elevado. Nessa nova diretriz, é sugerido o fluxograma, apresentado na Figura 2, para condução do efeito do mascaramento e do avental branco<sup>4</sup>.

### 5. nova classificação de valores de normalidade da PA obtida pela mapa em crianças e adolescentes

A MAPA é considerada um procedimento obrigatório para a confirmação do diagnóstico de HA em crianças e adolescentes, com medidas de PA no consultório elevadas por 1 ano ou mais ou em HA estágio 1 em 3 visitas consecutivas, assim como para pacientes de alto risco com padrões circadianos anormais de PA<sup>22</sup>.

A nova diretriz estabelece a seguinte classificação de PA pela MAPA para esse público, conforme a Tabela 4.



Figura 2 - Fluxograma para condução de pacientes que apresentam efeito do mascaramento e do avental branco<sup>4</sup>.

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório - 2023<sup>4</sup>.

Tabela 4 - Classificação para PA de consultório pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) em pacientes pediátricos (GR: IIa - NE: B)<sup>4</sup>.

|                            | Consultório |           | Monitorização ambulatorial da pressão arterial |                                                                   |
|----------------------------|-------------|-----------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                            | < 13 anos   | ≥ 13 anos | < 13 anos                                      | ≥ 13 anos                                                         |
| Pressão arterial normal    | < p95       | < 130/80  | < p95 OU valores de corte para adolescentes*   | < 125/75 mmHg 24 h E < 130/80 mmHg vigília E < 110/65 mmHg sono   |
| Hipertensão avental branco | ≥ p95       | ≥ 130/80  |                                                |                                                                   |
| Hipertensão mascarada      | > p95       | < 130/80  | ≥ p95 OU valores de corte para adolescentes*   | ≥ 125/75 mmHg 24 h OU ≥ 130/80 mmHg vigília OU ≥ 110/65 mmHg sono |
| Hipertensão ambulatorial   | ≥ p95       | ≥ 130/80  |                                                |                                                                   |

\*Em crianças < 13 anos, selecionar o valor mais baixo entre o percentil 95 para 24 h e o respectivo ponto de corte adulto que consta da coluna ≥ 13 anos de idade.

## 6. Inclusão de protocolo de MRPA para pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal

A MRPA é indispensável em pacientes com DRC em tratamento conservador, diálise peritoneal (DP) e hemodiálise (HD), ou em transplantados renais, por prever a progressão da doença renal e o risco de eventos cardiovasculares e morte. A principal limitação desse recurso é a falta do registro das alterações noturnas da PA<sup>4,23,24</sup>.

Nos pacientes em tratamento conservador e nos transplantados renais, a MRPA é realizada seguindo as recomendações habituais. Em pacientes dialíticos, recomenda-se<sup>4</sup>:

- Número de medidas: Devem ser obtidas idealmente 36 medidas.
- Período de verificação: O período sugerido é de 6 dias.

- Dia 0 ou dia de instalação: São realizadas medidas no consultório ou clínica de hemodiálise, nunca no braço da fistula arteriovenosa, idealmente três medidas (utilizando-se a média das duas últimas para o cálculo de reação de alarme/mascaramento) e medidas à noite em domicílio, para diminuir um possível efeito do avental branco. As medidas realizadas no consultório ou no domicílio no dia de instalação devem ser excluídas do cálculo da média da MRPA.
- Dias da MRPA: No domicílio, são realizadas medidas de PA por mais 6 dias. O paciente deverá fazer 3 medidas pela manhã e 3 medidas ao entardecer ou à noite, sempre após 5 min de repouso, antes das refeições, de bexiga vazia e antes do uso das medicações anti-hipertensivas (se for o caso). Se o paciente tiver se alimentado, aguardar 2 h para realizar as medidas. Nos pacientes que realizam hemodiálise clássica (duas a três vezes semanais), as medidas realizadas nos dias

de diálise devem ser excluídas do cálculo da média da MRPA. Nos casos de hemodiálise diária e diálise peritoneal, todas as medidas serão consideradas para o cálculo da média.

## 7. Pressão central (PAC), Velocidade da Onda de Pulso (VOP) e *Augmentation Index* (AIx)

Esse novo capítulo foi introduzido na diretriz, especificando as indicações, vantagens, desvantagens e valores de referência para as medidas de VOP, PAC e AIx.

### 7.1. Indicações (GR: IIa - NE: C)<sup>4</sup>

Pressão sistólica central (PSC): Avaliar hipertensão espúria na hipertensão sistólica isolada do jovem.

- Velocidade da onda de pulso (VOP):
  - Reestratificação dos pacientes pré-hipertensos e hipertensos de risco baixo ou intermediário;
  - Pacientes avaliados pelo escore SAGE  $\geq 8$ .
- *Augmentation Index* (AIx): Reservado apenas para ambiente de pesquisa clínica.

### 7.2. Vantagens da medida da pressão central, *augmentation index* e velocidade da onda de pulso<sup>4</sup>

Identificação de lesão subclínica em órgãos-alvo: VOP  $\geq 10$  m/s<sup>25,26</sup>.

- Avaliação prognóstica:
  - o Aumento de 1 m/s na VOP associa-se com aumento de 14% na ocorrência de eventos cardiovasculares e de 15% na mortalidade<sup>27</sup>.
  - o AIx é um preditor de desfechos e de lesões de órgãos-alvo<sup>26,28</sup>.
  - o Essas medidas podem aumentar a precisão para o diagnóstico da HA, proporcionar maior segurança na decisão terapêutica e uma definição mais precisa do prognóstico<sup>29</sup>.

#### Limitações<sup>4</sup>

- Pouca disponibilidade;
- Alto custo dos equipamentos;
- Medidas obtidas pelo método oscilométrico ainda necessitam de mais estudos epidemiológicos, especialmente quanto ao valor prognóstico.

### 7.3. Técnicas disponíveis para verificação dos parâmetros centrais e de rigidez arterial

A tonometria de aplanção e os mecanorreceptores piezoelétricos sensíveis à pressão intravascular podem ser usados como substitutos da PAC<sup>4</sup>. Apesar de a tonometria arterial indireta ser considerada o padrão-ouro na avaliação da rigidez arterial pela obtenção da VOPcf, a mensuração pelo método oscilométrico permite uma execução de forma mais simplificada, reprodutível e com resultados confiáveis<sup>30-32</sup>.

## 7.4. Protocolos para medidas de PAC, VOP e AIx

### 7.4.1. Protocolo para realização das medidas de parâmetros centrais pelo método tonométrico

- Método direto: Os sensores piezoelétricos são colocados nas artérias carótida e femoral, registrando as curvas de variação do diâmetro arterial, com gravação simultânea do sinal central e periférico. A PAC é obtida diretamente da onda da pressão carotídea.
- Método indireto: O sistema é composto por um tonômetro de aplanção e eletrocardiograma. A VOP é medida em dois pontos e alinhada com a onda R do complexo QRS como ponto de referência. A forma de onda da pressão central e os valores ascendentes da pressão da aorta são definidos por meio de uma função de transferência<sup>19,33</sup>.

### 7.4.2. Protocolo para realização do triplo tiro (medida do consultório) pelo método oscilométrico

Deve-se utilizar a metodologia de preparo para a medida da PA de consultório, incluindo a escolha adequada do manguito e do braço, conforme preconizado pelas Diretrizes Brasileiras de HA de 2020<sup>5</sup>. Após a escolha do braço, aplicar o manguito conectado ao equipamento programado para realizar 15 min de monitoração, com disparos que avaliam a pressão braquial e parâmetros centrais a cada 3 min, considerando as últimas três medidas ou as três medidas válidas (protocolo conhecido como Triplo PWA)<sup>5</sup>.

### 7.4.3. Protocolo para Realização das Medidas de Parâmetros Centrais da PA de 24 h pelo Método Oscilométrico

O mesmo protocolo de preparo, orientações ao paciente, escolha do braço/manguito propostos para a realização da MAPA de 24 h devem ser seguidos para a realização da monitoração de 24 h de medidas de parâmetros centrais da PA. Foi sugerido, para maior conforto durante a realização do exame, que o equipamento seja programado para realizar medidas com intervalos de 30 min (vigília e sono). Devem ser consideradas pelo menos 16 e 8 leituras diurnas e noturnas válidas, respectivamente<sup>4</sup>.

### 7.4.4. Valores de referência

Os valores de referência variam de acordo com idade, sexo e presença de comorbidades. Dessa maneira, indicamos que seja verificada a Parte 5, tópico 8 das Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório - 2023<sup>4</sup>.

### 7.4.5. Valores de anormalidade para PAC, VOP e AIx (GR: IIa - NE: C)<sup>4</sup>

#### PAS central:

- Medida no consultório:  $\geq 130$  mmHg;
- MAPA 24 h:  $\geq 120$  mmHg;
- MAPA vigília:  $\geq 125$  mmHg;
- MAPA sono:  $\geq 110$  mmHg.

#### PAD central:

- Medida no consultório:  $\geq 90$  mmHg;
- MAPA 24 h:  $\geq 80$  mmHg;
- MAPA vigília:  $\geq 85$  mmHg;

- MAPA sono:  $\geq 70$  mmHg.  
VOP
- Medida no consultório:  $\geq 10$  m/s;
- MAPA 24 h:  $\geq 10$  m/s;
- MAPA vigília:  $\geq 10$  m/s;
- MAPA sono:  $\geq 10$  m/s.

#### 7.4.6. Valor prognóstico das medidas derivadas dos parâmetros centrais

Com o objetivo de permitir uma identificação prática dos indivíduos com maior risco de apresentar a VOP aumentada, foi desenvolvido e validado um escore clínico que avalia variáveis facilmente disponíveis denominado SAGE: (S) *systolic blood pressure* (pressão arterial sistólica - PAS), (A) *age* (idade), (G) *fasting plasma glucose* (glicemia de jejum) e (E) *estimated glomerular filtration rate* (taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula do CKD-EPI)<sup>34</sup>.

#### 7.4.7. Parâmetros centrais de 24 h

A avaliação da PAC e dos indicadores de RA ao longo das 24 h ainda é pouco utilizada na prática clínica, mesmo com evidências crescentes em todo o mundo de sua validade preditiva, sendo necessário ampliar os conhecimentos científicos acerca desse tema. Entretanto, indícios apontam que monitorar esses parâmetros nas condições da vida diária pode favorecer a avaliação e o prognóstico clínico de doenças cardiovasculares, a possibilidade de categorização dos fenótipos da HA, bem como a investigação específica da PA na vigília e no sono<sup>5,35</sup>.

## 8. Conclusão

As novas Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório trouxeram algumas atualizações em relação às diretrizes anteriores. Além da unificação das diretrizes anteriores de MAPA e MRPA, foram feitas mudanças nas orientações sobre a medida da PA desacompanhada no consultório e nas indicações clínicas para medida de PA, além de modificações nos valores dos critérios de normalidade da PA na MRPA. Foi incluído também um novo fluxograma para conduta em pacientes com hipertensão mascarada e do avental branco, atualização das indicações da MAPA e MRPA, uma nova classificação de valores de normalidade da PA pela MAPA em crianças e adolescentes, atualização do protocolo para realização de MRPA e também para esse exame em pacientes em terapia renal substitutiva. Por fim, foi incluído um novo capítulo sobre o valor da Pressão Arterial Central, Velocidade de Onda de Pulso e *Augmentation Index*, que são técnicas para verificação dos parâmetros centrais e de rigidez arterial, porém ainda pouco disseminadas na prática clínica.

## Referências

1. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, Rabi DM, Ravani P, Daskalopoulou SS, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2014;30(5):485-501. doi <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.02>
2. Nobre F, Mion Junior D. Ambulatory blood pressure monitoring: five decades of more light and less shadows. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):528-37. doi <https://doi.org/10.5935/abc.20160065>
3. Bergel E, Carroli G, Althabe F. Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001231. doi <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001231>
4. Feitosa ADM, Barroso WKS, Mion Junior D, Nobre F, Mota-Gomes MA, Jardim PCBV, et al. Brazilian guidelines for in-office and out-of-office blood pressure measurement - 2023. Diretrizes brasileiras de medidas da pressão arterial dentro e fora do consultório - 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(4):e20240113. doi <https://doi.org/10.36660/abc.20240113>
5. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658. doi <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
6. Segall HN. How Korotkoff, the surgeon, discovered the auscultatory method of measuring arterial pressure. *Ann Intern Med.* 1975;83(4):561-2. doi <https://doi.org/10.7326/0003-4819-83-4-561>
7. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, Cowley D, Dowden JS, Golledge J, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J Aust.* 2016;205(2):85-9. doi <https://doi.org/10.5694/mja16.00526>
8. Nobre F, Mion Júnior D, Gomes M, Barbosa E, Rodrigues C, Neves M, et al., 6a Diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial e 4a diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5):1-29. doi <https://doi.org/10.5935/abc.20180074>
9. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2005;111(5):697-716. doi <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6>
10. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults [published correction appears in *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1733-4]. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):557-76. doi <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.03.005>
11. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al., 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39(7):1293-302. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
12. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the advancement of medical instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens.* 2018;36(3):472-8. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001634>
13. Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked Hypertension: A systematic review. *Heart Lung Circ.* 2020;29(1):102-11. doi <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.08.006>

14. Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Brazilian position statement on resistant hypertension - 2020 [published correction appears in Arq Bras Cardiol. 2020;115(1):148]. Posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente - 2020 [published correction appears in Arq Bras Cardiol. 2020;115(1):148]. Arq Bras Cardiol. 2020;114(3):576-96. doi <https://doi.org/10.36660/abc.20200198>
15. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. Hypertension. 2011;57(1):3-10. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900>
16. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. Capítulo 1 - conceituação, epidemiologia e prevenção primária. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):1-6. doi <https://doi.org/10.5935/abc.20160151>
17. Monteiro M de F, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2004;10(6):513-6. doi <https://doi.org/10.1590/s1517-86922004000600008>
18. Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Luso-Brazilian positioning on central arterial pressure. Arq Bras Cardiol. 2017;108(2):100-8. doi <https://doi.org/10.5935/abc.20170011>
19. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. J Hypertens. 2020;38(1):179-81. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002265>
20. Park JS, Rhee MY, Namgung J, Lee SY, Cho DK, Choi TY, et al. Comparison of optimal diagnostic thresholds of hypertension with home blood pressure monitoring and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens. 2017;30(12):1170-6. doi <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx115>
21. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. Hypertension. 2013;62(6):982-7. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01275>
22. Koskinen JS, Kytö V, Juonala M, Viikari JSA, Nevalainen J, Kähönen M, et al. Childhood risk factors and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. Atherosclerosis. 2020;293:18-25. doi <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.029>
23. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bountzona I, Menti A, Destounis A, Kalogeropoulos P, et al. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: validation process modification and evaluation of a novel professional device which detects atrial fibrillation and adapts its blood pressure measurement algorithm. J Hypertens. 2021;39(4):614-20. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002684>
24. Ku E, Hsu RK, Tuot DS, Bae SR, Lipkowitz MS, Smogorzewski MJ, et al. Magnitude of the difference between clinic and ambulatory blood pressures and risk of adverse outcomes in patients with chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e011013. doi <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011013>
25. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;74(9):1237-63. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>
26. Hashimoto J, Watabe D, Hatanaka R, Hanasawa T, Metoki H, Asayama K, et al. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens. 2006;19(1):27-32. doi <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.06.017>
27. Dorobantu M, Mancia G. Hypertension and heart failure. In: Dorobantu M, Mancia G (eds) Hypertension and heart failure. New York: Springer Nature; 2019.
28. Sibiyi MJ, Norton GR, Hodson B, Redelinghuys M, Maseko MJ, Majane OHI, et al. Gender-specific contribution of aortic augmentation index to variations in left ventricular mass index in a community sample of African ancestry. Hypertens Res. 2014;37(11):1021-7. doi <https://doi.org/10.1038/hr.2014.113>
29. Wilkinson IB, Mäki-Petäjä KM, Mitchell GF. Uses of arterial stiffness in clinical practice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(5):1063-7. doi <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313130>
30. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP, et al. Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor. Hypertens Res. 2020;43(11):1239-48. doi <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0490-5>
31. Pereira EN, Vitorino PV de O, Souza WKS de, Pinheiro MC, Sousa ALL, Jardim PCBV, et al. Assessment of central blood pressure and arterial stiffness in practicing long-distance walking race. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2017;30(6):510-6. doi <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170076>
32. Milan A, Zocaro G, Leone D, Tosello F, Buraoli I, Schiavone D, Veglio F. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. J Hypertens. 2019;37(8):1547-57. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002081>
33. Barroso WK, Barbosa ECD, Gomes MAM, (eds) Rigidez arterial e hemodinâmica central: do endotélio à camada média. São Paulo: Atha Mais Editora; 2020.
34. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):636-46. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
35. Omboni S, Arystan A, Benczur B. Ambulatory monitoring of central arterial pressure, wave reflections, and arterial stiffness in patients at cardiovascular risk. J Hum Hypertens. 2022;36(4):352-63. doi <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00606-4>



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



Revisão

## Abordagem da paciente com toxemia gravídica no pré e no pós-parto, a curto e a longo prazo

Fernanda Salomão Gorayeb-Polacchini<sup>1,3,4,#</sup> , Ana Carolina Nakamura Tome<sup>1,3</sup>, Dirceu Reis da Silva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Sociedade Brasileira de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup>Sociedade Brasileira de Hipertensão, São Paulo, SP, Brasil.

**Resumo.** A toxemia gravídica, também denominada pré-eclâmpsia, é uma condição médica caracterizada por hipertensão arterial associada a proteinúria ou disfunção de órgãos-alvo, comumente manifestando-se após a vigésima semana de gestação. Corresponde a uma das principais causas mundiais de morbimortalidade materna e fetal. A pré-eclâmpsia pode envolver acometimentos cardiovasculares, renais e neurológicos, e sua adequada abordagem diagnóstica e terapêutica é crucial para garantir resultados favoráveis no curto e no longo prazo. Neste artigo, realizamos uma revisão das síndromes hipertensivas da gestação, com ênfase na pré-eclâmpsia, abordando suas manifestações no pré e pós-parto, destacando prevenção, diagnóstico, intervenções clínicas e desfechos.

**Palavras-chave:** toxemia gravídica, pré-eclâmpsia, gestação, complicações cardiovasculares, complicações renais.

*Recebido: 5 de Março de 2024; Aceito: 6 Maio de 2024.*

## Approach to patients with pregnancy toxemia in the pre and postpartum period, in the short and long terms

**Abstract.** Pregnancy toxemia, also called pre-eclampsia, is a medical condition characterized by high blood pressure associated with proteinuria or target organ dysfunction, commonly manifesting after the twentieth week of pregnancy. It corresponds to one of the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. Pre-eclampsia can involve cardiovascular, renal, and neurological disorders, and its appropriate diagnostic and therapeutic approach is crucial to guarantee favorable results in the short and long term. In this article, we review the hypertensive syndromes of pregnancy, with an emphasis on pre-eclampsia, addressing its manifestations in the pre and postpartum period, highlighting prevention, diagnosis, clinical interventions and outcomes.

**Keywords:** pregnancy toxemia, pre-eclampsia, pregnancy, cardiovascular complications, renal complications.

### 1. Introdução

A pré-eclâmpsia (PE), em conjunto com a hipertensão arterial crônica (HAC), hipertensão gestacional, hipertensão arterial sobreposta por pré-eclâmpsia, eclâmpsia e a síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia), são denominadas síndromes hipertensivas da gestação (SHG). As SHG complicam aproximadamente 10% das gesta-

ções e estão associadas a alta morbimortalidade materna e fetal em todo o mundo<sup>1</sup>.

A HAC na gravidez é caracterizada por pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, com diagnóstico antes da gestação ou antes da 20ª semana de gestação. A hipertensão do jaleco branco caracteriza-se pela presença de HA em consultas de pré-natais,

# Autor de correspondência. E-mail: fernanda.polacchini@hospitaldebase.com.br.

porém sem HA domiciliar. Já a HA gestacional é o aparecimento de HA após a 20ª semana de gestação, sendo que 25% dessas evoluirão para PE<sup>2</sup>. Se por um lado a International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) reconhece novas categorias de doenças hipertensivas gestacionais, como a hipertensão do jaleco branco, a hipertensão mascarada e a hipertensão gestacional transitória (após 20 semanas de gestação com resolução espontânea sem uso de anti-hipertensivos)<sup>3</sup>, a Rede Brasileira de Estudos sobre a Hipertensão na Gravidez (RBEHG) reconhece apenas uma variante da HAC, que é a hipertensão do jaleco branco<sup>2</sup>.

## 2. Pré-eclâmpsia: definição, epidemiologia, fisiopatologia e classificação

A PE é caracterizada pelo aparecimento de hipertensão arterial (HA) após a 20ª semana da gestação (podendo ocorrer raramente no pós-parto), em paciente previamente normotensa, associada a proteinúria ou outra disfunção de órgãos-alvo<sup>2-3</sup>. As definições/critérios de diagnóstico para PE foram ajustadas com modificação nos valores de plaquetas, creatinina e transaminases (TGO e TGP), visando aprimorar a assistência em casos limítrofes, mesmo quando as alterações laboratoriais são menos pronunciadas (especificados na Tabela 1)<sup>2</sup>.

A taxa de incidência da PE tem ampla variação mundial (de 1,5 a 25%), com maior ocorrência em países de baixa e média renda (concentrando 99% das mortes maternas). Globalmente, a PE ocupa o segundo lugar entre as causas de óbito materno (10 a 15% das mortes diretas)<sup>2</sup>.

Além do acometimento multissistêmico, a PE é uma doença de etiologia multifatorial e de patogênese complexa, que permanece incompletamente compreendida<sup>4</sup>. As principais hipóteses envolvem: predisposição genética, desnutrição, disfunções imunológicas, placentação deficiente, estados sistêmicos hiperinflamatórios e desequilíbrio angiogênico<sup>5</sup>. A perfusão placentária anormal, a incompleta invasão do citotrofoblasto pelas arteríolas espirais e o desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos continuam sendo os contribuintes mais aceitos. Estudos lançaram luz sobre a reserva renal prejudicada, a incapacidade de regular positivamente a L-quinurenina durante a gravidez e a desregulação do sistema imunológico como importantes contribuintes para a patogênese da PE<sup>6</sup>.

A PE pode ser categorizada com base no momento de início das manifestações, distinguindo-se entre precoce, que se manifesta entre a 20ª e 34ª semana de gestação, e tardia, que ocorre após a 34ª semana. A PE precoce está associada a má placentação, deficiência de perfusão uterina e restrição do crescimento fetal, enquanto a PE tardia geralmente está relacionada ao supercrescimento ou senescência placentária, muitas vezes decorrente de comorbidades maternas como obesidade, HA, diabetes mellitus (DM) ou doenças autoimunes<sup>7</sup>.

A HAC, a partir da 20ª semana, pode ser complicada pelo surgimento de PE, que é então denominada PE sobreposta a HAC, e é definida pelos seguintes critérios: (1) aparecimento ou aumento súbito de proteinúria (pelo menos 3 vezes o valor inicial), (2) aumento dos níveis pressóricos, necessitando ajuste

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia e de pré-eclâmpsia com sinais de gravidade<sup>2</sup>.

| Critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipertensão Arterial: pressão arterial sistólica $\geq 140$ mmHg e/ou pressão arterial diastólica $\geq 90$ mmHg em pelo menos duas ocasiões com intervalo mínimo de 4 h*, em paciente previamente normotensa, ou piora da hipertensão em paciente previamente hipertensa, com início após 20 semanas de gestação e aparecimento de um ou mais dos seguintes:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinúria <math>\geq 300</math> mg em uma amostra de urina de 24 h, ou relação proteína/creatinina <math>\geq 0,3</math> (30 mg/mmol) ou <math>\geq 1+</math> em amostra de urina isolada</li> <li>• Contagem de plaquetas <math>&lt; 150.000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Creatinina sérica <math>\geq 1</math> mg/dL</li> <li>• Transaminases (TGO ou TGP) <math>&gt; 40</math> UI/L</li> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Iminência de eclâmpsia (cefaleia, fotofobia, escotomas, perda da visão, náuseas, vômitos, dor epigástrica, hiperreflexia)</li> <li>• Disfunção placentária: restrição de crescimento fetal e/ou alteração dopplervelocimétricas fetais</li> </ul> |
| Critérios de pré-eclâmpsia com sinais de gravidade (ou deterioração clínica e/ou laboratorial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Presença de um ou mais dos seguintes:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressão arterial sistólica <math>\geq 160</math> mmHg e/ou pressão arterial diastólica <math>\geq 110</math> mmHg, persistente (após 15 min)</li> <li>• Iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia</li> <li>• Emergência hipertensiva</li> <li>• Síndrome HELLP</li> <li>• Oligúria (diurese <math>&lt; 500</math> mL/24 h) e/ou creatinina <math>\geq 1,2</math> mg/dL</li> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Dor torácica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                    |

\*Se a pressão arterial sistólica for  $\geq 160$  mmHg e/ou a pressão arterial diastólica for  $\geq 110$  mmHg, a confirmação em minutos é suficiente. HELLP: hemólise, elevação de enzimas hepáticas, plaquetopenia.

de medicação anti-hipertensiva, (3) disfunção de órgãos-alvo e/ou (4) sinais de disfunção placentária<sup>2</sup>.

Anteriormente, a PE era classificada em leve ou grave. Atualmente, reconhece-se que toda gestante com PE pode cursar com gravidade. Portanto, a fim de não negligenciar seu potencial evolutivo, passou-se a classificá-la com base na presença de sinais de gravidade (também denominados de deterioração clínica e/ou laboratorial), descritos na Tabela 1<sup>2</sup>. Além disso, proteinúria  $\geq 5$  g/24 h não é mais considerada critério de gravidade, porém autores defendem que o valor de proteinúria  $\geq 10$  g/24 h deve ser valorizado e, quando associado a sinais e sintomas maternos e provas de vitalidade fetal alterados, deve-se considerar a antecipação do parto<sup>2</sup>.

## 3. Rastreamento e profilaxia de pré-eclâmpsia

Um dos principais objetivos do pré-natal é o rastreio das possíveis complicações da gestação, que devem ser realizados

em todas as gestantes por meio de história clínica, exame físico e laboratoriais maternos, além de exames de imagem obstétrica e de bem-estar fetal. A identificação das gestantes com fatores de risco de PE (listados na Tabela 2), deve auxiliar na definição da elegibilidade para prescrição de profilaxia e acompanhamento regular em centro especializado e multiprofissional<sup>3,8</sup>. Lamentavelmente, ainda prevalecem nas consultas médicas de pré-natal a desinformação e a falha na triagem dessa enfermidade<sup>9</sup>. Com isso, perdem-se oportunidades de condutas clínicas e terapêuticas que reduzem o risco de PE, de morbimortalidade materna e fetal e de danos cardiovasculares e renais nos anos seguintes<sup>10</sup>.

São disponíveis ainda outros modelos de predição de PE que podem ser utilizados nas consultas de pré-natal, envolvendo características maternas e fetais<sup>11</sup>.

Quando os sinais clínicos e alterações laboratoriais forem ausentes ou insuficientes para o diagnóstico, as gestantes podem ser rastreadas para PE por meio de testes combinados, incluindo: medida da pressão arterial (PA), determinação do índice de pulsatilidade da artéria uterina e medida de biomarcadores de origem placentária entre a 11ª e a 14ª semanas<sup>2</sup>. Em casos de diagnóstico difícil ou suspeito (lúpus em atividade, HAC e nefropatias, por exemplo), o uso de biomarcadores placentários pode ajudar no diagnóstico diferencial<sup>12</sup>.

Quando há lesão do sincitiotrofoblasto, existe maior produção de tirosina quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFLT-1), que se liga aos fatores angiogênicos responsáveis pela homeostase endotelial, como o fator de crescimento placentário (PLGF). Tem-se utilizado da relação sFLT-1/PLGF para diagnóstico complementar de PE, de forma que a relação sFLT-1/PLGF  $\leq$  38 exclui o diagnóstico de PE, ao passo que relação sFLT-1/PLGF  $>$  85 até a 34ª semana ou  $>$  110 a partir da 34ª semana reforça a suspeita de PE. A medida isolada do PLGF  $<$  100 pg/mL (no final do primeiro trimestre) define o diagnóstico de PE precoce

(< 34 semanas) com risco associado a restrição do crescimento fetal<sup>2</sup>. Saliente-se que esses biomarcadores não devem ser utilizados em casos de diagnóstico já definido de PE, ou em casos de PE com sinais de gravidade, pois podem atrasar o início do tratamento e piorar o prognóstico<sup>12</sup>. Existe crescente interesse no reconhecimento e caracterização de novos biomarcadores<sup>13</sup>, mas a escassez de evidências robustas faz com que esses testes de predição (utilizando biomarcadores) não sejam capazes de antecipar com segurança o desenvolvimento de PE em todos os casos, principalmente quando utilizados isoladamente<sup>2</sup>.

Em pacientes com risco aumentado de PE, preferencialmente antes da 16ª semana de gestação, recomendam-se medidas profiláticas, como<sup>2,8</sup>:

1. Exercício físico: praticado com atividade de intensidade moderada, durante pelo menos 140 minutos por semana, desde que não haja contraindicações. Essa prática pode reduzir o risco de hipertensão gestacional e PE.
2. Ácido Acetilsalicílico: Deve ser iniciado (exceto se contraindicado) preferencialmente entre a 12ª e a 16ª semana de gestação (ou até a 28ª semana em casos de diagnóstico tardio), na dose de 75 a 162 mg (sendo 100 mg a apresentação mais comum no Brasil). Seu uso, nessas doses, não se associou a uma taxa maior de complicações no parto, sugerindo-se que seja interrompido 5-10 dias antes do parto ou durante o parto.
3. Reposição de cálcio: Sugere-se o uso de carbonato de cálcio (na dose de 1 a 2 g/dia) ou de citrato de cálcio (2 a 4 g/dia), divididos em 3 tomadas de doses de 500 mg, além de incentivo do consumo de fontes alimentares ricas em cálcio. Deve ser iniciada no primeiro trimestre e mantida até o final da gestação, sendo indicada principalmente em pacientes com baixa ingestão de cálcio (como a população brasileira em geral).

A terapia anti-hipertensiva não previne a progressão da PE, mas pode evitar a ocorrência de HA grave e suas sequelas, como acidente vascular cerebral (AVC) e descolamento prematuro da placenta. Considerando a segurança e tolerabilidade, as medicações anti-hipertensivas preferidas na gestação são: labetalol (indisponível no Brasil), pindolol (5 a 20 mg/dia) ou Metoprolol (100 a 200 mg/dia), metildopa (dose de 750 a 2000 mg/dia), nifedipina de liberação lenta (20 a 120 mg/dia) e hidralazina (50 a 150 mg/dia). Os diuréticos devem ser reservados para pacientes com edema, edema pulmonar, comprometimento renal ou cardíaco<sup>2</sup>. São drogas contraindicadas na gravidez os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e inibidores diretos da renina (alisquireno), devido ao potencial para efeitos renais fetais<sup>2,6</sup>.

As gestantes com HAC ou hipertensão gestacional devem ser tratadas com os anti-hipertensivos permitidos na gestação, com o objetivo de manter a PAD em torno de 85 mmHg<sup>14</sup>. Dados dos ensaios CHIPS<sup>15</sup> e CHAP<sup>16</sup> demonstram a segurança da redução da PA para uma meta diastólica de 85 mmHg (CHIPS) ou  $<$  140/90 mmHg (CHAP) sem prejuízo para o feto, com benefício materno (CHIPS) e diminuição na taxa de PE e de prematuridade (CHAP).

Tabela 2 - Fatores de risco de pré-eclâmpsia<sup>2,8</sup>.

| Apresentação clínica                                                                                                                              | Risco                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| História de pré-eclâmpsia                                                                                                                         | Alto                                                                       |
| Gestação múltipla                                                                                                                                 | Apenas um fator de risco é suficiente para indicação de profilaxia         |
| Índice de Massa Corpórea (IMC) $>$ 30                                                                                                             |                                                                            |
| Hipertensão arterial crônica                                                                                                                      |                                                                            |
| Diabetes Mellitus                                                                                                                                 |                                                                            |
| Doença renal                                                                                                                                      |                                                                            |
| Doenças autoimunes                                                                                                                                |                                                                            |
| Reprodução assistida                                                                                                                              |                                                                            |
| Nuliparidade                                                                                                                                      | Moderado                                                                   |
| História familiar de pré-eclâmpsia                                                                                                                | Dois ou mais fatores de risco são necessários para indicação da profilaxia |
| Idade $\geq$ 35 anos                                                                                                                              |                                                                            |
| Gravidez prévia com desfecho adverso (baixo peso ao nascer com $>$ 37 semanas, descolamento prematuro de placenta ou trabalho de parto prematuro) |                                                                            |
| Intervalo $>$ 10 anos da última gestação                                                                                                          |                                                                            |

#### 4. Tratamento da pré-eclâmpsia e eclâmpsia

A assistência materna e neonatal da PE, com controle clínico multidisciplinar e especializado, é essencial para reduzir a morbimortalidade materna e perinatal. Na vigência de PE, devem ser monitorados na gestante: (1) o ganho de peso e edema, (2) a PA e (3) as queixas neurológicas, visuais ou de dor abdominal.

As medidas não-medicamentosas envolvem: restrição de sal na dieta quando houver presença de HA ou edema, redução da atividade física para melhorar o fluxo uteroplacentário e acompanhamento laboratorial monitorando o aparecimento de deterioração laboratorial (ver Tabela 1) ou síndrome HELLP. A coleta de exames deve ser feita a intervalos pelo menos semanais e incluir: hemograma, desidrogenase lática (DHL), haptoglobina, creatinina e transaminases<sup>2</sup>.

Em casos de HA grave ( $PAS \geq 160$  mmHg e/ou  $PAD \geq 110$  mmHg) ou em casos de emergência hipertensiva, o início do tratamento anti-hipertensivo deve ser imediato. Nesses casos, o objetivo é reduzir a PA em apenas 15 a 25% para evitar riscos maternos (AVC e infarto) e fetais (redução da perfusão placentária) relacionados ao baixo fluxo sanguíneo<sup>17</sup>. A hidralazina endovenosa (5 a 10 mg a cada 20 min, dose máxima acumulada de 30 mg) pode ser utilizada, aproveitando seu rápido início de ação, em 20 min. O nifedipino de ação rápida (30-40 min) também pode ser usado na ausência de acesso venoso (deve-se evitar a apresentação sublingual ou lenta nesses casos). O labetalol e nicardipino endovenosos (ainda não disponíveis no Brasil) também podem ser utilizados. O nitroprussiato de sódio pode ser usado, porém especificamente para pacientes com edema pulmonar com comprometimento cardíaco funcional, mas com cautela e por curto período de tempo (6 a 12 h), devido à experiência clínica limitada da droga e risco de intoxicação fetal por cianeto. Deve-se iniciar, concomitantemente ao tratamento anti-hipertensivo, o sulfato de magnésio endovenoso<sup>18-20</sup>.

O sulfato de magnésio é a melhor alternativa de prevenção e tratamento de eclâmpsia e deve ser administrado em todas as pacientes com PE com sinais de gravidade (deterioração clínica e/ou laboratorial), HA de difícil controle, síndrome HELLP, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia<sup>20</sup>. O uso do sulfato de magnésio não está geralmente indicado em mulheres com hipertensão gestacional não severa e sem lesão de órgão-alvo<sup>20</sup>. Em relação ao feto, o sulfato de magnésio promove neuroproteção, reduzindo o risco de paralisia cerebral e disfunção motora em prematuros<sup>2</sup>.

O sulfato de magnésio é excretado pelos rins, portanto, em pacientes com creatinina  $\geq 1,2$  mg/dL: (1) a dose de infusão e manutenção deve ser corrigida para a função renal, geralmente metade da dose recomendada; (2) o nível sérico de magnésio deve ser monitorado, com concentração terapêutica variando de 4 a 7 mEq/L; (3) a avaliação clínica do reflexo patelar (primeira manifestação de hipermagnesemia) deve ser realizada a cada 1 a 2 h, e geralmente está abolido com níveis de magnésio entre 8 a 10 mEq/L; (4) na eventualidade de sinais de intoxicação (frequência respiratória  $< 16$  irpm, reflexo patelar ausente e diurese

$< 25$  mL/h), a droga deve ser reduzida ou cessada, administrando-se gluconato de cálcio a 10%<sup>2,20</sup>. O nível sérico  $> 25$  mEq/L pode acarretar parada cardíaca. As pacientes submetidas à infusão de sulfato de magnésio precisam ser monitoradas clinicamente a cada duas horas, e os exames de avaliação de função renal, hepática e plaquetas devem ser repetidos diariamente por até 48 h, ou até normalização dos mesmos<sup>20</sup>.

Na vigência de crise convulsiva na eclâmpsia, deve-se posicionar a gestante em decúbito lateral esquerdo para evitar trauma e broncoaspiração, garantir vias aéreas pervias, proporcionar suplementação de oxigênio e obter acesso venoso periférico<sup>2</sup>.

A ocorrência de convulsão após 20 semanas de gestação deve ser interpretada como eclâmpsia, exceto se a paciente já tiver diagnóstico prévio de doença neurológica. Em pacientes com crise convulsiva antes desse período, duração maior que 10 minutos, crises recorrentes que não apresentem resolução após infusão de sulfato de magnésio e presença de déficit neurológico ou sintomas visuais persistentes, é necessária a avaliação neurológica com exame de imagem. Os diagnósticos diferenciais incluem: hemorragias intracranianas, AVC, tumor cerebral, encefalopatia, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítica urêmica, infecções e lúpus eritematoso sistêmico<sup>21</sup>. Nos casos de crises convulsivas recorrentes, sem resposta ao sulfato de magnésio (mesmo após repetido o bolus e em infusão contínua), a droga de escolha é a difenil-hidantoína<sup>2</sup>.

O único tratamento definitivo da PE é o parto, que leva à resolução da doença, embora a disfunção de órgãos-alvo possa piorar nos primeiros três dias após o parto. O momento ideal para a interrupção da gestação é baseado em uma combinação de fatores, incluindo gravidade da PE, condição materna e fetal e idade gestacional. Em pacientes com idade gestacional inferior a 23 semanas, apresentando PE com sinais de gravidade, recomenda-se discutir com o casal a interrupção da gestação, considerando a baixa viabilidade neonatal<sup>2</sup>. A partir de 23 semanas, monitorando regularmente as condições maternas e fetais, a conduta expectante em pacientes com PE (sem sinais de deterioração clínica e/ou laboratorial) é sempre desejada até a idade gestacional de 37 semanas<sup>20</sup>. Alguns grupos defendem a conduta compartilhada com a gestante e a interrupção da gestação com 38 semanas de idade gestacional<sup>3</sup>. Não se recomenda que a gestação avance além de 39 semanas e 6 dias, considerando o atingimento da maturidade fetal e o risco de eventos na mulher com PE<sup>2</sup>.

As condições que indicam a interrupção da gestação independentemente da idade gestacional são a presença de: (1) síndrome HELLP; (2) eclâmpsia ou iminência desta; (3) descolamento prematuro de placenta; (4) hipertensão refratária com uso otimizado de três drogas anti-hipertensivas; (5) edema pulmonar ou comprometimento cardíaco; (6) alterações laboratoriais progressivas; (7) elevação progressiva da ureia, creatinina, oligúria ou anasarca; (8) hematoma ou ruptura hepática, e (9) alterações na vitalidade fetal<sup>3</sup>. Em situações duvidosas de interrupção ou não do parto, há um modelo matemático denominado PIERS, que avalia as chances de desfechos adversos em até 48 h a partir da admissão, considerando o potencial de eventos ameaçadores à vida da gestante<sup>22</sup>.



A via de parto nas pacientes com toxemia gravídica deve seguir as indicações obstétricas usuais, sendo sempre desejado o parto normal, mesmo nos casos com indicação de interrupção da gestação. Justifica-se o parto cesáreo em casos de PE com sinais de gravidade e colo uterino desfavorável ou em situações de alteração da vitalidade fetal<sup>2</sup>. Em casos de síndrome HELLP com plaquetopenia < 70.000/mm<sup>3</sup>, para a realização de parto cesáreo, deve-se transfundir plaquetas, realizar anestesia geral e executar hemostasia cuidadosa, deixando um dreno sentinela em casos de sangramento aumentado<sup>4</sup>.

## 5. Pré-eclâmpsia: riscos a curto prazo (periparto e puerpério imediato)

As pacientes acometidas com PE devem ser monitoradas por ocasião do parto com especial atenção à piora da HA e aos sinais maternos agudos de deterioração hepática, renal, cardiopulmonar, neurológica ou hematológica, além da monitorização cardíaca fetal (ver Tabela 3)<sup>23-24</sup>. As pacientes geralmente apresentam edema, dispneia, HA e cefaleia, havendo potencial confusão com sintomas de complicações renais ou cardiológicas. Sendo assim, no período periparto, é importante que a paciente com PE ou eclâmpsia também seja avaliada por especialistas, dependendo da complicação apresentada<sup>24</sup>.

As pacientes podem ser diagnosticadas com PE no pós-parto imediato, devendo-se prestar particular atenção à elevação da PA, borramento visual e cefaleia. Portanto, no puerpério imediato deve-se: (1) aferir a PA no mínimo a cada 4 h; (2) evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais se a creatinina for  $\geq 1,2$  mg/dL, ou em caso de perda aguda de sangue; (3) evitar o uso de medicações destinadas à supressão da lactação (como bromocriptina e cabergolina), devido ao aumento do risco de eventos cerebrais; (4) manter o uso de sulfato de magnésio por até 5 dias em casos de difícil controle da HA, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia; (5) utilizar anti-hipertensivos para controle da HA; (6) solicitar exames laboratoriais com monitorização em até 48 h do parto<sup>23</sup>, (7) evitar o balanço hídrico positivo que possa aumentar o risco de edema, congestão pulmonar e agravamento da HA<sup>25</sup>.

Nos casos de PE de difícil controle pressórico no puerpério, o uso de furosemida via oral 20 mg/dia, por até 5 dias, parece reduzir a necessidade de associação de outros anti-hipertensivos, melhorando o controle pressórico, provavelmente devido ao controle do componente de hipervolemia<sup>26</sup>.

No puerpério imediato, é importante identificar a persistência de hipertensão, sendo classificadas como emergências hipertensivas e tratadas como tal as medidas pressóricas acima de PAS 160 mmHg e/ou PAD 110 mmHg<sup>2</sup>. A HA grave necessita de controle adequado antes da alta hospitalar, com uso regular de anti-hipertensivos e sua retirada ambulatorial gradual após a normalização pressórica<sup>20</sup>.

Em pacientes com HAC e controle pressórico pré-gestação adequado, os anti-hipertensivos previamente em uso devem ser retomados, desde que não existam contraindicações à amamentação. Caso as medidas de PA prévias à gestação sejam inadequadas, sugere-se ajustar o esquema medicamentoso anterior an-

tes da alta hospitalar, evitando no puerpério o uso de BRA e clonidina devido à indefinida segurança durante a amamentação<sup>4</sup>.

Considerando-se que 30% dos casos de eclâmpsia podem surgir no puerpério, em gestantes em uso de sulfato de magnésio, este deve ser mantido durante 24 h após o parto ou após a última crise convulsiva<sup>20</sup>.

Devido a esses riscos, em gestantes com PE ou eclâmpsia, a alta precoce é contraindicada, mantendo-se observação intrahospitalar por pelo menos 72 h, visto que a dinâmica circulatória e a reabsorção hídrica para o intravascular comumente se normalizam entre o terceiro e o quinto dia pós-parto<sup>2</sup>.

Na alta hospitalar, deve-se orientar a paciente quanto à gravidade do caso e as consequências futuras, com retorno ambulatorial em 7 a 10 dias após o parto, com medidas domiciliares de monitoramento da pressão arterial<sup>27</sup>. As gestantes com SHG devem ser reavaliadas tanto pelo obstetra de alto risco como pelo especialista (nas pacientes com doença crônica prévia ou alguma nova alteração surgida decorrente da gestação). Além disso, deve-se considerar a avaliação individual a respeito da necessidade de acompanhamento multiprofissional<sup>2</sup>.

## 6. Pré-eclâmpsia: riscos a longo prazo

Todas as gestantes com PE devem ser esclarecidas quanto aos futuros riscos metabólicos, renais e de DCV (exemplificados na Tabela 3) e à necessidade de seguimento especializado a longo prazo<sup>2</sup>, recomendando-se a orientação durante a gestação e após o parto para a adoção de um estilo de vida saudável, com vigilância sobre a PA, função renal, perfil lipídico e glicemia<sup>28</sup>. Pacientes que permanecem hipertensas nos 3 a 6 meses subsequentes ao parto recebem o diagnóstico com HAC<sup>27</sup>.

Os riscos e prognóstico materno envolvem também a recorrência de SHG em 20% das gestações subsequentes, sendo 13% para PE, 8,6% para hipertensão gestacional e 0,2% para

Tabela 3 - Riscos e complicações da pré-eclâmpsia a curto e a longo prazo<sup>2,23-24,30-31,33-34,36-37,41-44</sup>.

| A curto prazo                                       | A longo prazo                                                                      |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipertensão arterial                                | Hipertensão arterial                                                               |
| Disfunção cardíaca e edema agudo de pulmão          | Insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica, morte cardiovascular            |
| Acidente vascular cerebral                          | Acidente vascular cerebral, demência vascular                                      |
| Piora da creatinina e ureia, oligúria e proteinúria | Doença renal crônica, proteinúria                                                  |
| Cefaleia, crise convulsiva e turvação visual        | Depressão e estresse pós-traumático                                                |
| Coagulopatia, hemólise e alteração de transaminases | Doenças metabólicas: <i>diabetes mellitus</i> , dislipidemia, hipotireoidismo      |
| Mortalidade materna                                 | Morte materna prematura                                                            |
| Morbimortalidade fetal                              | Doenças cardiovasculares e neurológicas nos filhos das pacientes com pré-eclâmpsia |

síndrome HELLP<sup>29</sup>. Acrescente-se que episódios prévios mais graves de PE acarretam maior risco de recorrência<sup>29</sup>. A recorrência aumenta, por sua vez, o risco materno de HAC<sup>29</sup>, e a presença de duas ou mais recorrências aumenta o risco de DM, doença cardíaca isquêmica e morte<sup>30</sup>. Portanto, recomenda-se que as gestantes com antecedente de PE devam receber ácido acetilsalicílico e cálcio e estímulo ao controle de peso e a exercícios físicos nas gestações subsequentes.

Pacientes que apresentaram SHG apresentam a longo prazo maior risco de HA, DCV<sup>28</sup>, DRC<sup>31</sup>, DM<sup>32-34</sup>, síndrome metabólica e dislipidemia<sup>34</sup>, que interagem aumentando a incidência de morbidade cardiovascular<sup>35</sup>. Adicionalmente, essas mulheres podem desenvolver distúrbios psiquiátricos como depressão ou estresse pós-traumático, além de demência vascular com dano cognitivo<sup>36-37</sup>.

Devido às determinações genéticas e ambientais da SHG, os filhos nascidos dessas gestantes são mais propensos a desenvolver HA, apresentar risco futuro de AVC<sup>23</sup> e DCV<sup>23,38</sup> e incrementar o risco de morte por DCV<sup>39</sup>, autismo<sup>40</sup> e hiperatividade<sup>41</sup>.

As SHG constituem importante fator de morbimortalidade materna e fetal, podendo causar incapacidade em ambos a longo prazo<sup>24</sup>.

## 7. Desfechos cardiovasculares

A PE é fator de risco para o desenvolvimento de DCV, conforme demonstrado em diversos estudos<sup>33-34,42-43</sup>, e descrito desde 1927<sup>45</sup>.

A longo prazo, o aumento do risco de morbimortalidade cardiovascular em pacientes com SHG pode ser atribuído a fatores genéticos e condições comuns de risco (obesidade, doença metabólica, dislipidemia, resistência insulínica e estado de hipercoagulabilidade)<sup>46</sup>, o que pode ter alguma contribuição do estresse cardiovascular acarretado pela gestação<sup>33</sup>, em mulheres susceptíveis<sup>35</sup>. Coerentemente com isso, a PE tem se mostrado associada com disfunção endotelial, resistência insulínica, estado pró-inflamatório e hiperatividade simpática<sup>47</sup>.

Em comparação com gestantes normotensas, mulheres com antecedente de SHG apresentam maior rigidez arterial e incremento do risco tardio de HA<sup>48</sup>. A PE eleva o risco de: (1) insuficiência cardíaca<sup>42</sup>, (2) doença coronariana<sup>42</sup>, (3) doença cerebrovascular<sup>43</sup>, (4) demência vascular<sup>37,49</sup> e (5) AVC<sup>42</sup>.

Em uma meta-análise de 50 estudos e mais de 10 milhões de participantes, compararam-se desfechos cardiovasculares em primeiras gestações, com ou sem história de PE. As pacientes com PE tiveram a longo prazo aumento de risco de: 1,9 vezes de desfecho cardiovascular; 1,7 vezes de doença cardio e/ou cerebrovascular; 2,2 vezes de morte cardiovascular; 3,7 vezes de HA; 2,2 vezes de DM; 3,3 vezes de doença renal (aguda ou crônica); 4 vezes de síndrome metabólica, e 2,5 vezes de dislipidemia. Considerando as mulheres com PE precoce, o risco de desfecho cardiovascular aumenta em 3,7 vezes e morte cardiovascular em 5,1 vezes<sup>34</sup>.

Além disso, as pacientes com PE e hipertensão gestacional, particularmente aquelas com HAC após a gestação, apresentam risco aumentado de cardiomiopatia, inclusive até 5 anos

após o parto<sup>50</sup>. A PE e a hipertensão gestacional também aumentam a chance de mortalidade precoce das mulheres por causas como: doença isquêmica cardíaca, AVC e DM. Em caso de recorrência das desordens hipertensivas<sup>30</sup>, de PE precoce e de maior gravidade da PE<sup>44</sup>, esses riscos de morte são aumentados.

Apesar da falta de consenso sobre seguimento e triagem de doenças crônicas após a gestação dessas pacientes, especialistas orientam uma consulta com cardiologista com avaliação de risco cardiovascular nos primeiros 3 meses pós-parto e seguimento anual para avaliação de DCV<sup>4</sup>.

## 8. Desfechos renais

Os rins são os órgãos mais suscetíveis à PE (responsável por 15-20% das injúrias renais agudas relacionadas à gestação<sup>51</sup>), especialmente devido às lesões endoteliais tipicamente observadas nesta condição<sup>52</sup>. Há maior dificuldade no diagnóstico de injúria renal aguda (IRA) na gestação, pois não há padronização na prática clínica pertinente à definição e mesmo critérios KDIGO ou AKIN nessa população. Além disso, eventualmente não é realizada a dosagem da creatinina sérica na rotina obstétrica, o que estabelece uma dificuldade para o diagnóstico precoce da IRA e maiores estudos sobre o assunto<sup>51</sup>.

Acredita-se que um episódio de hipertensão gestacional, mesmo que resolvido, possa determinar o desenvolvimento de alterações hemodinâmicas, lesões microvasculares e danos endoteliais. A relação recíproca entre IRA e PE sugere uma fisiopatologia compartilhada, que pode ser agravada por insultos adicionais (como sepse e hemorragias) durante a gestação<sup>53</sup>.

Um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico realizado com 1.547 mulheres com PE demonstrou que 15,3% foram diagnosticadas com IRA pelo critério KDIGO (estágio 1: 6,9%, estágio 2: 4,3%, e estágio 3: 4,1%). Foi observado nessas pacientes com IRA o aumento do risco relativo (RR) para mortalidade materna (RR 4,3; IC 95%, 1,6-11,4) e para natimortos (RR 2,2; IC 95%, 1,8-2,8)<sup>54</sup>.

O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular geralmente estão diminuídos na PE, decorrente da endoteliose glomerular (edema das células endoteliais, obliteração das fenestrações e invasão do espaço capilar), considerado um achado patognomônico nas biópsias renais de mulheres com PE. A disfunção endotelial da PE provoca um desequilíbrio entre fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos. A sFLT-1, uma proteína angiogênica, está aumentada e parece relacionar-se a lesões renais (tanto podocitárias quanto as de endoteliose glomerular), configurando uma variante da microangiopatia trombótica<sup>31</sup>. A elevada concentração de sFLT-1 e a diminuição do óxido nítrico contribuem para a lesão tubular renal e inibem o fator de crescimento do endotélio vascular específico dos podócitos, alterando a barreira de filtração glomerular e resultando na formação de novas fenestras que contribuem para a proteinúria. Adicionalmente, a dosagem de sFLT-1 pode ser utilizada na diferenciação entre pacientes com PE e aquelas com outros tipos de injúria renal<sup>55</sup>.

As incidências de DRC e doença renal em estágio terminal (DRC-5D) também estão aumentadas em mulheres com histórico de PE<sup>31</sup>. A PE associou-se com o aumento de 22% no risco

de alteração de função renal após 90 dias do episódio<sup>56</sup>. Uma revisão sistemática e meta-análise de 23 estudos (5.769.891 participantes) evidenciou que o risco de DRC-5D foi 4,9 e 3,6 vezes maior em mulheres que tiveram respectivamente PE e hipertensão gestacional, na comparação com gestantes normotensas<sup>57</sup>. A microalbuminúria também é aumentada após quadros de PE (em 4 vezes quando caso de PE, e 8 vezes quando PE grave), conforme demonstrado em estudo com média de 7 anos de acompanhamento<sup>58</sup>.

Apesar dos riscos já conhecidos de desfechos renais após episódio de PE, o acompanhamento dessas pacientes permanece insatisfatório. Isso foi evidenciado por um estudo envolvendo 27.800 gestantes, no qual se constatou que, nos primeiros 6 meses após o parto, apenas 31% das pacientes diagnosticadas com PE realizaram um novo exame de dosagem de creatinina sérica e 26% fizeram uma nova pesquisa de proteína urinária<sup>59</sup>.

Portanto, a paciente no pós-parto de toxemia gravídica deve ser orientada pela sua equipe sobre os riscos decorrentes de um primeiro episódio de PE e procurar manter monitorização sobre desfechos cardiológicos e renais no longo prazo<sup>30,44</sup>, além de incentivar práticas saudáveis associadas à redução desses riscos, como amamentar (que minimiza a chance de HA e de DCV pós-parto<sup>60</sup>), manter eutrofismo, cessar tabagismo, adotar alimentação saudável e engajar-se com regularidade em exercícios físicos.

## 9. Conclusão

A toxemia gravídica deve ser abordada ao longo da jornada das pacientes gestantes com intervenções como aconselhamento antenatal, prevenção, detecção precoce e manejo durante a gestação, até o acompanhamento no pós-parto a curto e longo prazo, sendo todos esses passos fundamentais para diminuir complicações maternas e fetais. O diagnóstico é estabelecido com base em critérios clínicos e laboratoriais, com o desenvolvimento crescente de biomarcadores potencialmente úteis na detecção precoce das SHG. Vigilância sobre as possíveis complicações e manejo obstétrico e neonatal especializado são essenciais para a condução adequada. De todo modo, ainda há muito a ser feito para reduzir as mortes maternas e fetais relacionadas com a PE, assim como os riscos de doenças crônicas.

## Referências

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-31.
2. Peraçoli JC, Costa ML, Cavalli RC, de Oliveira LG, Korkes HA, Ramos JGL, et al. Pré-eclâmpsia-Protocolo 2023. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG), 2023. Disponível em: <https://rbehg.com.br/wp-content/uploads/2023/04/PROTOCOLO-2023.pdf>. Acesso em 01/05/2024.
3. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-69.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133: e1.
5. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(1):5-13.
6. Gupta S, Petras L, Tufail MU, Rodriguez Salazar JD, Jim B. Hypertension in pregnancy: what we now know. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023;32(2):153-64.
7. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension* 2021;77:1430-41.
8. Peraçoli JC, De Sousa FLP, Korkes HA, Mesquita MRS, Cavalli RC, Borges VTM. Atualização em pré-eclâmpsia: predição e prevenção. *Recomendações SOGESP.* 2022;10.
9. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31:50-8.
10. Gogineni VSM, Manfrini D, Aroda SH, Zhang Y, Nelson DS, Egerman R, et al. Variations in awareness of association between adverse pregnancy outcomes and cardiovascular risk by specialty. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):577-92.
11. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221: 650.e1-650.e16.
12. Costa ML, Cavalli RC, Korkes HA, Cunha Filho EVD, Peraçoli JC. Diagnosis and management of preeclampsia: suggested guidance on the use of biomarkers. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(9):878-83.
13. Marrufo-Gallegos KC, Villafán-Bernal JR, Espino-Y-Sosa S, Estrada-Gutierrez G, Guzmán-Guzmán IP, Martínez-Portilla RJ, et al. Influential serum kinases (Non-sFlt-1) and phosphatases in preeclampsia-systemic review and metanalysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12842.
14. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
15. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al.; CHIPS Study Group\*. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension.* 2016;68(5):1153-9.
16. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, ET al.; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1781-92.
17. Amaral LA, Wallace K, Owens M, La Marca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):61.
18. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol.* 2013;37(4):280-7.
19. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):e90-5.



20. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 222: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e237.
21. Wright WL. Neurologic complications in critically ill pregnant patients. *Handb Clin Neurol.* 2017;141:657-74.
22. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219-27.
23. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381.
24. Giorgione V, Cauldwell M, Thilaganathan B. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: from pregnancy to postpartum. *Eur Cardiol.* 2023;18:e42.
25. Pretorius T, Van Rensburg G, Dyer DA, Biccard BM. The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obstet Anesth.* 2018;34:85.
26. Perdigao JL, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N, Srinivas SK, Elovitz MA, Levine LD. Furosemide for accelerated recovery of blood pressure postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2021;77(5):1517-24.
27. Steele DW, Adam GP, Saldanha IJ, Kanaan G, Zahradnik ML, Danilack-Fekete VA, et al. Postpartum Home Blood Pressure Monitoring: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2023;142(2):285-295.
28. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62. Erratum in: *Circulation.* 2011;123(22):e624. Erratum in: *Circulation.* 2011;124(16):e427.
29. Van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):624.e1-17. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):400.
30. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):107.e1-107.e6.
31. Ferreira RC, Frago MBT, Dos Santos Tenório MC, Silva JVF, Bueno NB, Goulart MOF, et al. Pre-eclampsia is associated with later kidney chronic disease and end-stage renal disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:71-85.
32. Wu P, Kwok CS, Haththotuwa R, Kotronias RA, Babu A, Fryer AA, et al. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(12):2518-26.
33. Tassi A, Sala A, Mazzera I, Restaino S, Vizzielli G, Driul L. Long-term outcomes of patients with preeclampsia, a review of the literature. *Hypertens Pregnancy.* 2023;42(1):2217448.
34. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):698-709.
35. Vakhtangadze T, Gakhokidze N, Khutsishvili M, Mosidze S. The link between hypertension and preeclampsia/eclampsia-life-long cardiovascular risk for women. *Vessel.* 2019;3:19.
36. Schliep KC, Mclean H, Yan B, Qeadan F, Theilen LH, de Havenon A, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2023;80(2):257-67.
37. Basit S, Wohlfahrt J, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4109.
38. Andraweera PH, Lassi ZS. Cardiovascular risk factors in offspring of preeclamptic pregnancies-systematic review and meta-analysis. *J Ped.* 2019;208:104.
39. Huang C, Wei K, Lee PMY, Qin G, Yu Y, Li J. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and mortality in offspring from birth to young adulthood: national population based cohort study. *BMJ.* 2022;379:e072157.
40. Xu RT, Chang QX, Wang QQ, Zhang J, Xia LX, Zhong N, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017;9(1):1291-301.
41. Brand JS, Lawlor DA, Larsson H, Montgomery S. Association between hypertensive disorders of pregnancy and neurodevelopmental outcomes among offspring. *JAMA Pediatr.* 2021;175:577.
42. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497.
43. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. *Circulation.* 2019;139(8):1069-79. Erratum in: *Circulation.* 2019;140(9):e544.
44. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010;56:166.
45. Corwin J, Herrick WW. Relation of hypertensive toxemia of pregnancy to chronic cardiovascular disease. *JAMA.* 1927;88:457-9.
46. Romundstad PR, Magnusson EB, Smith DG, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation* 2010;122:579.
47. Hermes W, Ket JC, van Pampus MG, Franx A, Veenendaal MV, Kolster C, et al. Biochemical cardiovascular risk factors after hypertensive pregnancy disorders: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(12):793-809.
48. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2743-54.
49. Samara AA, Liampas I, Dadouli K, Siokas V, Zintzaras E, Stefanidis I, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and incident dementia: a systematic review and meta-analysis of published evidence. *Pregnancy Hypertens.* 2022;30:192-7.
50. Behrens I, Basit S, Lykke JA, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA.* 2016;315(10):1026-33.
51. Taber-Hight E, Shah S. Acute kidney injury in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(6):455-60.
52. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):35.
53. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):96-107.



54. Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, Hall DR, Seed PT, Chappell LC, et al. Pregnancy-related acute kidney injury in preeclampsia: risk factors and renal outcomes. *Hypertension*. 2019;74(5):1144-51.
55. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013;83(1):177-81.
56. Shapiro J, Ray JG, McArthur E, Jeyakumar N, Chanchlani R, Harel Z, et al. Risk of acute kidney injury after hypertensive disorders of pregnancy: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):561-9.
57. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, et al. Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1920964.
58. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1026-39.
59. Srialluri N, Surapaneni A, Chang A, Mackeen AD, Paglia MJ, Grams ME. Preeclampsia and long-term kidney outcomes: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(6):698-705.
60. Qu G, Wang L, Tang X, Wu W, Sun Y. Association between duration of breastfeeding and maternal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med*. 2018;13(5):318-26.



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