



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA

DALILA PINHEIRO DINIZ TAVARES
VIRGÍNIA ALVES MAGALHÃES

**ESTUDO DO PERFIL DOS PACIENTES COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL RESISTENTE ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO**

BELÉM
2023

DALILA PINHEIRO DINIZ TAVARES

VIRGÍNIA ALVES MAGALHÃES

**ESTUDO DO PERFIL DOS PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS
BARRETO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina, do Campus Universitário de Belém, da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do Título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa

BELÉM

2023

DALILA PINHEIRO DINIZ TAVARES

VIRGÍNIA ALVES MAGALHÃES

**ESTUDO DO PERFIL DOS PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS
BARRETO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina, do Campus Universitário de Belém, da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do Título de Médico.

Aprovado em:

Conceito:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa - Orientador
FAMED/UFPA

Prof. Dr. Roberto Márcio de Oliveira Júnior - 1º Examinador
FAMED/UFPA

Prof. Dra. Dilma do Socorro Moraes de Souza - 2º Examinador
FAMED/UFPA

Dedicamos esta monografia aos nossos pais, que mesmo diante de todas as adversidades, graduaram suas filhas com êxito. Muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Virginia Alves Magalhães

Às mulheres mais importantes da minha vida, Kátia e Celina, mãe e bisavó amadas que, além de servirem como meu exemplo, foram essenciais para minha formação e minha construção como ser humano. Vocês são anjos que olham do céu por mim, e sem a força desse amor que transcende as barreiras físicas eu jamais teria conseguido continuar.

Ao meu amado pai, José Paulo, obrigada por cada conselho, cada ensinamento, investimento e, principalmente, por cada incentivo e toda ajuda para realização deste trabalho.

À minha família, em especial minhas avós e minhas irmãs, Júlia e Paula, meu agradecimento por todo suporte emocional possível e impossível, por cada frase de apoio, pelos ensinamentos, pela amizade e por me fazerem acreditar no meu potencial.

Ao meu amor, Bruno, que esteve comigo em todos os momentos, permitindo estar ao seu lado, dividindo alegrias e tristezas, sendo um dos grandes suportes emocionais durante meu percurso, possibilitando minha caminhada e meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

À minha querida amiga e dupla neste projeto, Dalila, agradeço por toda amizade, por todo nosso aprendizado e por ser meu ombro amigo nesta jornada. Não poderia ter tido uma parceria melhor na realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa, por fornecer conhecimento e orientação ao longo de todo este projeto. E a todos os professores e funcionários do HUIBB, em especial ao Rair, agradeço pela infraestrutura, recursos e oportunidades de aprendizado que esta instituição proporcionou. Sem o ambiente acadêmico que ela oferece, este trabalho não teria sido possível.

Este TCC é o resultado de um esforço coletivo, e agradeço a todos que fizeram parte deste processo. Vossos apoios foram cruciais para alcançar este marco em minha vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Dalila Pinheiro Diniz Tavares

Escrevo este agradecimento emocionada com o que este trabalho representa: concluir o curso. Para mim, não concluo apenas minha trajetória acadêmica, concluo um sonho que nutri ainda criança - obter minha formação na Universidade Federal do Pará. Por isso, quero primeiramente agradecer ao meu saudoso tio e padrinho Max, que em vida compartilhou comigo o amor por esta Universidade. Ainda que com todas as adversidades, a UFPA foi e sempre será para mim motivo de orgulho. Agradeço a esta casa por me tornar a profissional e a pessoa que sou hoje.

Aos meus pais, Manoel e Marisângela, não há palavras que possam descrever o quanto sou agradecida por fazerem o impossível para a realização não só deste, mas de todos os meus sonhos, por investirem e acreditarem em cada passo meu, pela amizade e incentivo em todos os momentos de minha vida. Vocês são a melhor parte de mim.

Agradeço também aos meus irmãos, Danilo e Marcos Felipe, por estarem ao meu lado durante toda a minha formação e por comemorarem cada conquista comigo. À minha avó Fátima, agradeço pelo exemplo de perseverança e fé, que foi fundamental para que eu estivesse aqui hoje. Estendo meus agradecimentos a todos os familiares e amigos que torceram para o meu sucesso na graduação, serei eternamente grata a todos.

Aos meus colegas de curso, agradeço por compartilharem esta jornada comigo. Posso afirmar com tranquilidade que fiz verdadeiras amizades ao longo desse percurso. Deixo aqui um agradecimento especial à minha grande amiga e parceira neste trabalho, Virgínia, cujo comprometimento, parceria e tranquilidade foram essenciais para o sucesso deste projeto.

Ao nosso orientador, Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa, agradeço imensamente por sua confiança, gentileza e conhecimento dedicado ao nosso trabalho. Aproveito para agradecer a todos os funcionários e pacientes do Hospital Barros Barreto que de alguma forma contribuíram para a execução deste estudo, em especial, ao meu amigo Rair, que sempre esteve disposto a contribuir.

A Deus agradeço por me permitir viver isso tudo, agradeço a Jesus por transformar a minha vida e agradeço à Virgem Maria por sua poderosa intercessão nos momentos difíceis.

Por fim, agradeço a mim por persistir na realização dos meus projetos e finalizar este trabalho orgulhosa de toda minha trajetória. Há anos trago comigo a frase de Fernando Pessoa: "tenho em mim todos os sonhos do mundo". Ao concluir este trabalho, caminho em direção à realização de mais um desses sonhos e sou imensamente grata por isso.

RESUMO

Introdução: A Hipertensão Arterial (HA) é uma preocupação global de saúde pública, afetando cerca de 1,28 bilhão de adultos em todo o mundo. Além das complicações graves da HA, surge o desafio da Hipertensão Arterial Resistente (HAR), condição caracterizada pela falta de controle pressórico apesar do tratamento com múltiplos medicamentos. Neste estudo, analisou-se o perfil dos pacientes com HAR no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), investigando comorbidades, adesão ao tratamento e eficácia das intervenções.

Objetivo: Analisar o perfil dos pacientes com HAR no HUJBB, investigando sua relação com sexo, idade, medicações mais prescritas, adesão ao tratamento, eficácia terapêutica e comorbidades. **Metodologia:** O estudo foi transversal, descritivo e analítico, com a análise de 238 prontuários selecionados a partir dos critérios de inclusão, que envolviam pacientes com idade entre 18 e 75 anos, com HAR e tratados entre janeiro de 2020 e dezembro de 2021. Sendo vistos dados sobre sexo, idade, adesão ao tratamento, comorbidades, medicamentos prescritos e níveis pressóricos antes e após o tratamento. O Teste G e o teste T de correlação foram aplicados para análise estatística. **Resultados:** O perfil dos pacientes com HAR analisados revela predominância do sexo feminino, idade avançada, presença de dislipidemia e obesidade. A adesão ao tratamento teve um impacto significativo na classificação da hipertensão, com a maioria dos pacientes aderentes agora enquadrados em estágios menos severos da condição. As combinações de medicamentos mais comuns incluíam bloqueadores do receptor de angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos tiazídicos. Dislipidemia e obesidade se correlacionaram com níveis pressóricos antes do tratamento, enquanto diabetes e adesão terapêutica mostraram associação com níveis pressóricos após o tratamento. **Conclusão:** O estudo revelou um perfil característico de pacientes com HAR no HUJBB e destacou a importância da adesão ao tratamento e da escolha adequada de medicamentos. As descobertas fornecem informações de grande relevância para a melhoria do manejo da HAR e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: hipertensão arterial resistente; perfil dos pacientes; adesão ao tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Hypertension (HTN) is a global public health concern, affecting approximately 1.28 billion adults worldwide. In addition to the serious complications of HTN, the challenge of Resistant Hypertension (RH) arises—a condition characterized by the inability to control blood pressure despite treatment with multiple medications. This study analyzed the profile of patients with RH at the João de Barros Barreto University Hospital (HUIBB), investigating comorbidities, treatment adherence, and intervention effectiveness. **Objective:** To analyze the profile of patients with RH at HUIBB, investigating their relationship with sex, age, most prescribed medications, treatment adherence, therapeutic efficacy, and comorbidities. **Methodology:** The study was cross-sectional, descriptive, and analytical, with the analysis of 238 medical records selected based on inclusion criteria, which included patients aged between 18 and 75 years, with RH, and treated between January 2020 and December 2021. Data on sex, age, treatment adherence, comorbidities, prescribed medications, and blood pressure levels before and after treatment were reviewed. The G-test and T-test of correlation were applied for statistical analysis. **Results:** The profile of analyzed patients with RH reveals a predominance of females, advanced age, the presence of dyslipidemia, and obesity. Treatment adherence had a significant impact on the classification of hypertension, with the majority of adherent patients now falling into less severe stages of the condition. The most common medication combinations included angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, and thiazide diuretics. Dyslipidemia and obesity were correlated with blood pressure levels before treatment, while diabetes and treatment adherence showed an association with blood pressure levels after treatment. **Conclusion:** The study unveiled a characteristic profile of patients with RH at HUIBB and emphasized the importance of treatment adherence and the appropriate choice of medications. These findings provide valuable insights for improving RH management and the development of effective prevention and treatment strategies.

Keywords: resistant hypertension; patient profile; treatment adherence.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

	Página
Tabela 1 Hipertensão Arterial Resistente (Antes) versus socioeconômico e Teste G Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.....	38
Tabela 2 Hipertensão Arterial Resistente (Depois) versus socioeconômico e Teste G Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.....	38
Tabela 3 Matriz de Correlação e Teste T antes do tratamento.....	39
Tabela 4 Matriz de Correlação e Teste T depois do tratamento.....	39
Tabela 5 Estatístico Resumo sobre Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, antes e depois do tratamento, segundo o Gênero dos pacientes.....	45
Tabela 6 Estatístico Resumo sobre Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, antes e depois do tratamento, segundo Faixa Etária dos pacientes.....	48
Tabela 7 Adesão ao tratamento (antes) versus socioeconômico e Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.....	51
Tabela 8 Adesão ao tratamento (depois) versus socioeconômico e Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.....	52
Tabela 9 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes diabéticos.....	55
Tabela 10 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes não diabéticos.....	55
Tabela 11 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes dislipidêmicos.....	57
Tabela 12 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes não dislipidêmicos.....	58
Tabela 13 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes com doenças cardiovasculares.....	60
Tabela 14 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes sem doenças cardiovasculares.....	61
Tabela 15 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes com obesidade.....	63
Tabela 16 Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes sem obesidade.....	63

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 Classificação da pressão arterial de acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020.....	18
Quadro 2 Definição de pressão arterial de acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020.....	18
Quadro 3 Vantagens e desvantagens dos vários métodos de avaliação da adesão à terapia medicamentosa.....	51

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1 Valores pressóricos de pressão arterial sistólica antes e depois do tratamento.....	40
Gráfico 2 Valores pressóricos de pressão arterial diastólica antes e depois do tratamento.....	41
Gráfico 3 Classificação dos pacientes hipertensos resistentes antes do tratamento.....	42
Gráfico 4 Classificação dos pacientes hipertensos resistentes depois do tratamento.....	42
Gráfico 5 Distribuição dos sexos dos pacientes com hipertensão resistente no HUIBB.....	44
Gráfico 6 Frequência da faixa etária dos pacientes com hipertensão resistente no HUIBB.....	47
Gráfico 7 Associações terapêuticas mais utilizadas no estudo.....	49
Gráfico 8 Frequência de adesão ao tratamento dos pacientes com hipertensão resistente no HUIBB.....	50
Gráfico 9 Frequência de pacientes diabéticos com hipertensão resistente no HUIBB.....	54
Gráfico 10 Frequência de pacientes com dislipidemia e hipertensão Resistente no HUIBB.....	57
Gráfico 11 Frequência de pacientes com doenças cardiovasculares e hipertensão resistente no HUIBB.....	60
Gráfico 12 Frequência de pacientes com obesidade e hipertensão resistente no HUIBB.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	AMERICAN HEART ASSOCIATION
AMPA	AUTOMEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL
AVC	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
BB	BETA-BLOQUEADOR
BCC	BLOQUEADOR DOS CANAIS DE CÁLCIO
BRA	BLOQUEADOR DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA
CA	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL
CPAP	PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA EM VIAS AÉREAS
DAC	DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
DCNT	DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS
DCV	DOENÇAS CARDIOVASCULARES
DDVE	DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO
DM	DIABETES MELLITUS
DRC	DOENÇA RENAL CRÔNICA
DRD	DOENÇA RENAL DO DIABETES
DSR	DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL
DT	DIURÉTICO TIAZÍDICO
ESH	EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION
HA	HIPERTENSÃO ARTERIAL
HAB	HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO
HAR	HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE
HAR-C	HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE CONTROLADA
HAR-NC	HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE NÃO CONTROLADA
HARF	HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRACTÁRIA
HARV	HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HDL-C	COLESTEROL HDL
HM	HIPERTENSÃO MASCARADA
HARF	HIPERTENSÃO RESISTENTE AO FÁRMACO
HUJBB	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
HVE	HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO
IC	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

IECA INIBIDOR DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA
IMC ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA
LDL-C COLESTEROL LDL
LOA LESÃO EM ÓRGÃOS-ALVO
MAPA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL
MEV MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA
MRPA MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL
OMS ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
PA PRESSÃO ARTERIAL
PAD PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
PAS PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
RAAS SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
REHOT RESISTANT HYPERTENSION OPTIMAL TREATMENT
RFG-E RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADO
SAOS SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO
SNS SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO
UFPA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. O tema e a sua contextualização	14
1.2. Questões Norteadoras	15
1.3. Objetivos	16
1.3.1. Objetivo geral	16
1.3.2. Objetivos específicos	16
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	16
2.2. Definição de Hipertensão Arterial Resistente	19
2.3. Epidemiologia da HAR no Brasil e no mundo	21
2.4. Diagnóstico da HAR	22
2.5. Comorbidades e HAR	24
2.5.1. Diabetes e HAR	25
2.5.2. Dislipidemia e HAR	26
2.5.3. Doenças Cardiovasculares e HAR	28
2.5.4. Obesidade e HAR	29
2.6. Tratamento da HAR	30
2.7 Adesão terapêutica da HAR	32
3. METODOLOGIA	34
3.1. Tipo de estudo	34
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	34
3.3 Produção de dados	34
3.4 Aspectos éticos	36
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1. A análise dos níveis pressóricos dos pacientes com HAR do Hospital João de Barros Barreto	36
4.2. Hipertensão arterial resistente e sexo	43
4.3. Hipertensão arterial resistente e idade	46
4.4. Hipertensão arterial resistente e associações terapêuticas utilizadas	48
4.5. Hipertensão arterial resistente e adesão terapêutica	50
4.6. Hipertensão arterial resistente e comorbidades associadas	53
4.6.1. Hipertensão arterial resistente e diabetes	53
4.6.2. Hipertensão arterial resistente e dislipidemia	56
4.6.3. Hipertensão arterial resistente e doenças cardiovasculares	59
4.6.4. Hipertensão arterial resistente e obesidade	61
5. CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS	68
ANEXOS	72
ANEXO A- TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)	72

1. INTRODUÇÃO

1.1. O tema e a sua contextualização

A Hipertensão Arterial (HA), uma doença crônica não transmissível (DCNT), assume um papel de destaque tanto no cenário global quanto no âmbito nacional de saúde pública. Ela é definida como a elevação persistente dos níveis pressóricos, caracterizada por valores de pressão arterial (PA) sistólica (PAS) iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) iguais ou superiores a 90 mmHg, com medições realizadas corretamente em pelo menos duas ocasiões distintas, na ausência de medicamentos anti-hipertensivos (BARROSO, 2021). Com uma prevalência preocupante, cerca de 1,28 bilhões de adultos em todo o mundo vivem com hipertensão arterial, dos quais aproximadamente 700 milhões permanecem sem tratamento (ZHOU, 2021). O Brasil, não alheio a essa situação, apresenta uma prevalência de 32,3% em adultos, número que aumenta significativamente com a idade, atingindo 71,7% na faixa etária acima de 70 anos.

A magnitude da HA não reside apenas em sua prevalência, mas sim em suas ramificações para a saúde pública global e as vidas individuais afetadas. A doença está inextricavelmente ligada a complicações graves, incluindo doenças cardíacas, cerebrais e renais, e figura entre as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A necessidade de soluções eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento é inegável. No entanto, com o aumento da expectativa de vida e, por conseguinte, o crescente número de pessoas diagnosticadas com HA, um desafio adicional emerge, a Hipertensão Arterial Resistente (HAR).

A HAR é um cenário clínico complexo e desafiador. Caracterizada pela manutenção de níveis elevados de PA apesar do tratamento com três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos, em doses máximas preconizadas ou toleradas, com pelo menos uma delas sendo um diurético tiazídico, a HAR ressalta as limitações do tratamento convencional. Além disso, a categoria de pacientes com hipertensão refratária (HARf), os quais permanecem com PA não controlada mesmo sob o uso de cinco ou mais fármacos, incluindo a espironolactona e um diurético de ação prolongada, ilustra uma situação ainda mais desafiadora e preocupante (BARROSO, 2021).

A diferenciação crucial entre HAR verdadeira e pseudorresistente, relacionada a fatores como técnicas de medição inadequadas, falha na aderência ao tratamento e inércia

terapêutica, é um imperativo para o desenvolvimento de estratégias de manejo eficazes. Isso implica não apenas em um diagnóstico preciso, mas também na formulação de abordagens de saúde pública e individuais que abordem as particularidades da HAR.

Considerando que a prevalência da HAR na população hipertensa varia entre 12% e 15%, com 11,7% no Brasil, segundo o estudo ReHOT, a complexidade dessa condição é inegável. A HARv, especialmente, acarreta uma maior morbimortalidade cardiovascular, com um risco 47% maior de eventos cardiovasculares quando comparada aos hipertensos não resistentes (REHOT INVESTIGATORS, 2014).

A compreensão do panorama da HAR é crucial para a adoção de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento. Além de salvar vidas, o manejo adequado da HAR pode resultar em redução de custos para os sistemas de saúde, aliviando a carga das doenças cardiovasculares. Portanto, este estudo visa analisar o perfil dos pacientes com HAR no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), investigando suas principais comorbidades, o manejo terapêutico empregado e a eficácia das intervenções, incluindo possíveis reduções na classificação de hipertensão após o tratamento. Ao examinar essas questões norteadoras, buscamos contribuir para o avanço do conhecimento e aprimoramento das práticas clínicas relacionadas à HAR, resultando em melhores resultados de saúde e qualidade de vida para os pacientes.

1.2. Questões Norteadoras

- Qual o perfil do paciente com hipertensão arterial resistente no Hospital Barros Barreto (HUIBB)?
- Ocorre manejo terapêutico eficiente nos pacientes com hipertensão resistente no Hospital Barros Barreto?
- Quais as principais comorbidades dos pacientes com hipertensão arterial resistente no Hospital Barros Barreto?
- Há redução na classificação de hipertensão antes do tratamento para depois do tratamento dos pacientes com hipertensão resistente no hospital Barros Barretos?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo geral

Analisar o perfil dos pacientes com hipertensão resistente no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar a relação entre sexo e idade com hipertensão arterial resistente nos pacientes analisados;
- Identificar as medicações mais prescritas para pacientes com hipertensão resistente no Hospital João de Barros Barreto;
- Analisar a adesão ao tratamento dos pacientes com hipertensão resistente;
- Analisar a eficácia terapêutica do tratamento realizado no Hospital João de Barros Barreto para hipertensão resistente;
- Analisar a associação entre as comorbidades analisadas e a hipertensão arterial resistente nos pacientes avaliados.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

A definição de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), conforme estabelecida pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020, é caracterizada pela elevação crônica da pressão arterial, sendo considerada quando a pressão arterial sistólica (PAS) é igual ou superior a 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) é igual ou superior a 90 mmHg. (Figura 1) A avaliação diagnóstica deve ser realizada com base em múltiplas medições precisas da pressão arterial, obtidas em diferentes momentos e preferencialmente utilizando métodos validados. É importante ressaltar que o diagnóstico de HAS não deve ser estabelecido com base em uma única medição, a fim de evitar diagnósticos equivocados e garantir a precisão na identificação dessa condição crônica de saúde.

A avaliação inicial de pacientes com hipertensão arterial abrange a confirmação do diagnóstico, investigação de causas secundárias, avaliação de risco cardiovascular e detecção de lesões em órgãos-alvo. A medição precisa da pressão arterial (PA) é fundamental nesse processo, realizada preferencialmente por profissionais de saúde qualificados utilizando esfigmomanômetros validados. Além da medição em consultório, métodos como a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) e a medição residencial da PA (MRPA)

desempenham papéis relevantes, proporcionando medidas mais reprodutíveis e informações valiosas sobre risco cardiovascular e lesões em órgãos-alvo. (Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020) A seleção adequada de manguitos em pacientes obesos, a identificação de diferenças na PA entre os braços e a consideração de métodos como MAPA e MRPA enriquecem a avaliação. (PALATINI; ASMAR, 2018)

A Diretriz nacional, também aborda, que em um contexto de telemedicina, a automedida da pressão arterial (AMPA) com dispositivos confiáveis também se destaca como uma opção eficaz para o acompanhamento dos pacientes hipertensos, especialmente após a pandemia provocada pela Covid-19. As novas diretrizes para diagnóstico e tratamento da Hipertensão da European Society of Hypertension (ESH), enfatizam o método automático de medição da pressão arterial como o mais recomendado. Além disso, o estudo sugere que a medição da pressão arterial fora do consultório, especialmente a MRPA, é uma ferramenta valiosa para o acompanhamento a longo prazo dos pacientes hipertensos. (MANCIA et al., 2023)

A medição imprecisa da pressão arterial (PA) pode resultar em classificações errôneas, levando a tratamentos inadequados ou mesmo à ausência de tratamento em hipertensos mal avaliados. Os limites de PA considerados normais são estabelecidos de forma arbitrária, e os valores para classificação da pressão arterial, de acordo com a diretriz mais recente (Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020) são indicados na figura 1. A classificação é feita com base nos valores de pressão sistólica e diastólica no consultório, e o diagnóstico de HA deve ser confirmado por medições repetidas em condições ideais ou por métodos como monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou medição residencial da pressão arterial (MRPA).

Quadro 1 - Classificação da pressão arterial de acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020.

Quadro 3.4 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade

Classificação*	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. **A HA sistólica isolada, caracterizada pela PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados. ***A HA diastólica isolada, caracterizada pela PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAD nos intervalos indicados.

Fonte: Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020

Quadro 2 - Definição de pressão arterial de acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020.

Quadro 3.7 – Definição de hipertensão arterial de acordo com a pressão arterial de consultório, monitorização ambulatorial da pressão arterial e monitorização residencial da pressão arterial

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA no consultório	≥ 140	e/ou	≥ 90
MAPA 24 horas	≥ 130	e/ou	≥ 80
Vigília	≥ 135	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120	e/ou	≥ 70
MRPA	≥ 130	e/ou	≥ 80

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial.

Fonte: Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020

Nesta diretriz, foi feita uma reclassificação, subdividindo-a em PA normal e pré-hipertensão. Indivíduos com PAS entre 130 e 139 e PAD entre 85 e 89 mmHg são agora considerados pré-hipertensos, devido ao maior risco de doença cardiovascular, doença arterial coronária e acidente vascular encefálico em comparação com aqueles com níveis entre 120 e 129 ou 80 e 84 mmHg. Essa reclassificação enfatiza a importância do monitoramento cuidadoso desses indivíduos, dado o aumento do risco. (Weber et al., 2014)

A hipertensão arterial, muitas vezes assintomática, demanda avaliação constante em consultas médicas e triagens populacionais estruturadas (Lindhot & Sogaard, 2017). Devido à variabilidade da pressão arterial (PA), o diagnóstico não deve se basear apenas em uma única medida, a menos que seja substancialmente elevada (estágio 3) ou haja diagnóstico prévio de lesões em órgãos-alvo (LOA) ou doença cardiovascular. (Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020)

As diretrizes da European Society of Hypertension (ESH) para o diagnóstico e tratamento da hipertensão, as metas de pressão arterial são mantidas em valores menores que 140/80 mmHg para a maioria dos pacientes, permanecendo como as diretrizes anteriores. No entanto, há um esforço direcionado a atingir uma faixa de 120–129/70–79 mmHg, desde que o tratamento seja bem tolerado, principalmente em pacientes mais jovens e saudáveis. Para pacientes mais idosos e/ou frágeis, as diretrizes permitem metas um pouco mais elevadas, reconhecendo a necessidade de personalização do tratamento de acordo com a condição clínica individual.

Com relação à Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, publicada em 2020 a orientação quanto às metas terapêuticas no controle da pressão arterial, para a maioria dos adultos hipertensos, é manter a pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg, visando reduzir os riscos cardiovasculares associados à hipertensão. Contudo, essa abordagem é ainda mais rigorosa em pacientes com diabetes mellitus ou doença renal crônica, onde o objetivo é manter a pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg, adaptando-se conforme fatores individuais, como idade e comorbidades. Destaca-se, que em certos casos, mesmo com tratamento adequado, a pressão arterial pode não responder conforme o esperado, caracterizando a hipertensão resistente. Nesses cenários, uma avaliação mais aprofundada se faz necessária, incluindo revisão da adesão ao tratamento, análise de fatores contribuintes e consideração de terapias adicionais, visando alcançar o controle da pressão arterial e reduzir o risco cardiovascular.

2.2. Definição de Hipertensão Arterial Resistente

A hipertensão resistente, termo introduzido na década de 1960, refere-se à condição em que a pressão arterial permanece elevada apesar do uso de três medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina-angiotensina, um bloqueador dos canais de cálcio e um diurético tiazídico, em doses máximas toleradas. Outros fármacos podem ser adicionados em caso de falha. Existem dois subgrupos: a hipertensão resistente controlada, quando a pressão é controlada com quatro ou mais medicamentos, e a hipertensão resistente não controlada, quando a pressão permanece acima dos níveis desejados, mesmo com o uso de quatro ou mais medicamentos. (YUGAR-TOLEDO, 2020).

A definição de hipertensão resistente evoluiu ao longo dos anos. Em 2018, a American Heart Association (AHA) atualizou sua definição, considerando a pressão arterial sistólica

(PAS) de pelo menos 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) de pelo menos 80 mmHg, apesar do uso de três classes de medicamentos anti-hipertensivos em doses máximas ou quase máximas. No Brasil, em 2020, a Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial define hipertensão resistente como a PA de consultório que permanece com valores $\geq 140/90$ mmHg, com o uso de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas, em doses máximas preconizadas ou toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico. A combinação de bloqueador dos canais de cálcio, bloqueador do sistema renina-angiotensina e diurético é preferencial antes de estabelecer o diagnóstico de hipertensão resistente. Além disso, a terapia combinada com esses agentes mostrou eficácia na prevenção de eventos de doença cardiovascular. (Chia et al., 2020)

A fisiopatologia da hipertensão arterial é influenciada por diversos fatores, como o sistema nervoso autônomo, os rins, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o endotélio. Portanto, a resistência ao tratamento anti-hipertensivo é frequentemente multifatorial.(CALHOUN, 2008) Fatores como pseudo-resistência, fatores contribuintes e hipertensão secundária também desempenham um papel importante na caracterização da resistência e devem ser considerados na investigação da hipertensão resistente.

A pseudo-resistência é uma condição em que os pacientes não alcançam as metas de pressão arterial, apesar de um tratamento adequado, e não se enquadram na categoria de hipertensão resistente. (CALHOUN, 2008) Isso pode ser causado por erros na medição da pressão arterial, escolha inadequada de medicamentos, falta de adesão à terapia prescrita ou hipertensão do avental branco.

Em suma, a hipertensão resistente é uma condição em que a pressão arterial permanece alta apesar do uso de múltiplos medicamentos anti-hipertensivos, sendo importante considerar diversos fatores fisiopatológicos e outros tipos de resistência, como a pseudo-resistência, na abordagem diagnóstica e terapêutica desses pacientes. A definição atualizada pela AHA busca estabelecer critérios mais precisos para o diagnóstico e tratamento da hipertensão resistente, visando uma melhor gestão clínica dessa condição.

2.3. Epidemiologia da HAR no Brasil e no mundo

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma condição difícil de definir e determinar sua verdadeira prevalência devido à complexidade dos critérios de diagnóstico. Pacientes que tomam dois ou menos medicamentos anti-hipertensivos podem ter HAR, mas não são classificados como tal porque não se enquadram na definição de quatro ou mais medicamentos para controlar a pressão arterial.

A prevalência global de HAR é estimada em aproximadamente 14,7% entre a população tratada, sem diferença significativa entre países de baixa ou alta renda. Fatores predisponentes para HAR incluem idade avançada, obesidade, diabetes mellitus e doença renal crônica. (Chia et al., 2020)

No mundo, estima-se que 10 a 20% dos hipertensos têm HAR, o que significa aproximadamente 200 milhões de hipertensos resistentes. A variabilidade da estimativa deve-se à diferença de critérios para HAR e às características das populações estudadas. (YUGAR- TOLEDO, 2020).

O National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) nos EUA mostrou que cerca de 9% dos hipertensos têm HAR, correspondendo a 12,8% daqueles que utilizam anti-hipertensivos. Dos pacientes em tratamento para hipertensão, apenas 53% tiveram a pressão arterial controlada para 140/90 mmHg. Menos de 40% dos idosos e apenas 37% dos pacientes com doença renal crônica atingiram metas pressóricas. Apenas 25% dos pacientes com diabetes foram controlados para 130/85 mmHg. (CALHOUN, 2008)

Determinar a verdadeira prevalência da HAR é incerto devido à presença de fatores que determinam a pseudoresistência, como adesão inadequada à terapêutica e efeito do "jaleco branco". Alguns estudos relatam proporções de 11% a 33% de hipertensos resistentes, variando de acordo com critérios de definição e características da população estudada. A prevalência de HARf (hipertensão resistente ao fármaco) é ainda menos conhecida, estimada entre 3 e 31% em alguns estudos. (MACEDO, 2020)

Diferenças fisiopatológicas nos mecanismos envolvidos na resistência ao tratamento da hipertensão na HAR e na HARf têm sido descritas. Alguns estudos apontam para um aparente pior prognóstico, maior prevalência de lesão a órgãos-alvo e risco aumentado de eventos cardiovasculares em pacientes com HAR em comparação com pacientes com

hipertensão não resistente.

No Brasil, o estudo ReHOT mostrou uma prevalência de HAR de 11,7%. A HAR é mais prevalente em idosos, obesos, afrodescendentes e em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes mellitus, nefropatia crônica, síndrome metabólica, elevada ingestão de álcool e/ou sal e sedentarismo. Cerca de um terço dos pacientes com HAR têm diagnóstico de doença arterial coronariana. Mesmo na ausência de doença arterial coronariana manifesta, até 28% dos pacientes com HAR apresentam isquemia miocárdica. (REHOT INVESTIGATORS, 2014)

Ademais, a hipertensão secundária representa 5% a 10% dos casos de hipertensão resistente, podendo ter várias origens, incluindo a apneia obstrutiva do sono, encontrada em até 70% dos pacientes com hipertensão resistente. Outras causas comuns envolvem doença parenquimatosa renal, aldosteronismo primário e estenose da artéria renal. O aldosteronismo primário, que causa produção inadequada de aldosterona em relação ao estado de sódio sérico, afeta até 20% dos pacientes com hipertensão resistente, enquanto a estenose da artéria renal está mais associada à aterosclerose, embora também possa afetar pacientes mais jovens com displasia fibromuscular. Outros fatores que podem contribuir para a hipertensão resistente incluem o uso de medicamentos específicos, estressores psicossociais, qualidade e duração do sono, ruídos altos, temperaturas frias, poluentes do ar e altitudes elevadas. (Bachinsky et al., 2021)

A prevalência de obesidade (36,1%), história de tabagismo (37%), diabetes mellitus (34,2%) e dislipidemia (69,4%) reflete uma população de alto risco cardiovascular. A avaliação do escore de risco de Framingham (ERF) mostrou que 61% dos indivíduos foram categorizados como risco moderado/alto, consistente com estudos que associam HAR com sexo feminino, idade avançada e obesidade. (CALHOUN, 2008)

2.4. Diagnóstico da HAR

A hipertensão resistente é suspeitada em pacientes com pressão arterial persistentemente elevada, que respondem minimamente a pelo menos seis meses de terapia com três anti-hipertensivos convencionais. Para confirmar o diagnóstico, o tratamento deve ser avaliado após seis meses, com medições precisas da pressão arterial usando técnica adequada e descartando fatores de confusão, como a pseudo-resistência. (Parasher et al., 2021)

Pacientes com hipertensão resistente devem passar por triagem para causas secundárias, como apneia obstrutiva do sono, doença renal crônica e hiperaldosteronismo primário. Um histórico completo e exame físico são essenciais para apontar um possível diagnóstico subjacente. Os sintomas podem variar, desde cansaço geral e distúrbios do sono para apneia obstrutiva do sono, até cefaleias sugestivas de feocromocitoma e sopros abdominais indicativos de estenose da artéria renal. Vale ressaltar que muitos casos são assintomáticos. (Parasher et al., 2021)

A investigação de pacientes com hipertensão resistente deve incluir testes de função renal, como níveis séricos de creatinina, taxa de filtração glomerular estimada, análise de fita reagente na urina e ultrassonografia com doppler renal, devido à alta prevalência de doença renal crônica nesses pacientes. Além disso, o monitoramento ambulatorial da pressão arterial por 24 horas é recomendado para evitar o efeito do avental branco e proporcionar leituras mais correlacionadas com morbidade e mortalidade. (Bachinsky et al., 2021)

Para evitar erros de diagnóstico devido à hipertensão pseudorresistente, é importante realizar uma revisão clínica completa para identificar a não adesão como a principal causa da pseudo-resistência. Cerca de um quarto dos pacientes que iniciam novos medicamentos anti-hipertensivos falham em cumprir sua prescrição inicial, tornando a adesão ao tratamento um ponto crucial a ser avaliado. (Abegaz et al., 2017)

O diagnóstico definitivo de hipertensão resistente é obtido através do Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e do Monitoramento Residencial da Pressão Arterial (MRPA), sendo este último mais indicado para confirmar o controle inadequado da pressão arterial e excluir a pseudo-resistência. (Parasher et al., 2021)

Após confirmar a hipertensão resistente, é essencial realizar uma investigação diagnóstica abrangente com exames específicos para avaliar órgãos-alvo comprometidos, possíveis causas de hipertensão secundária e fatores de risco cardiovascular. Além disso, é importante identificar comorbidades associadas para orientar o tratamento de acordo com a suspeita clínica. (MALACHIAS, 2016)

No diagnóstico inicial, medir com precisão a pressão arterial do paciente em um ambiente clínico é crucial, utilizando a medição automatizada oscilatória da PA recomendada pelas diretrizes recentes da AHA. O uso de condições padronizadas durante a medição é essencial, assim como realizar duas medições da PA em duas ocasiões diferentes para

confirmar a hipertensão. (WILLIAMS ET AL, 2011; LAZARIDIS, 2015)

A adesão ao tratamento é um desafio importante, especialmente em pacientes com hipertensão resistente, e deve ser constantemente verificada. Além disso, é necessário realizar testes de referência para avaliar a presença de danos em órgãos-alvo, possíveis causas de hipertensão secundária e efeitos do tratamento.

Logo, a identificação adequada da hipertensão resistente e a diferenciação da pseudo-resistência são fundamentais para um tratamento eficaz. A adesão ao tratamento, assim como a investigação diagnóstica completa, são pilares para o manejo adequado dos pacientes com essa condição. O uso de técnicas de medição padronizadas e o monitoramento ambulatorial da pressão arterial são ferramentas essenciais para o diagnóstico correto. Ao compreender esses aspectos, os profissionais de saúde podem oferecer aos pacientes uma abordagem mais eficiente e personalizada para controlar a hipertensão resistente e reduzir os riscos cardiovasculares associados. (YUGAR-TOLEDO, 2020)

2.5. Comorbidades e HAR

Cabe destacar que a HAR está associada a maior prevalência de lesão de órgãos-alvo (LOA) e a maior risco cardiovascular e de mortalidade em comparação à hipertensão arterial controlada. Diante disso, a investigação de LOA na HAR é fundamental para complementar a estratificação de risco e estabelecer o prognóstico. Os sistemas mais afetados quanto a LOA são: cardiovascular, cerebral e renal (SIM, JJ, 2015).

O comprometimento cerebrovascular na HAR ocorre de modo sutil e insidioso, podendo evoluir para déficit cognitivo e progressão para demência vascular. (LAURENT, 2015) Pacientes com HAR têm maior risco de infarto cerebral e isquemia cerebral transitória, o que foi apontado pelos estudos KAISER Permanente (SIM et al, 2013) e REGARDS (HOWARD et al, 2015) que demonstram um aumento de risco de 17 e 14%, respectivamente.

Quanto ao comprometimento renal, a associação entre HAR e Doença Renal Crônica está bem estabelecida, podendo tanto ser causa como consequência. O substrato anatomopatológico é a nefrosclerose hipertensiva. Os fatores de risco para progressão da DRC são: idade > 50 anos, sexo masculino, predisposição genética, história familiar, afrodescendência, duração e estágio da hipertensão arterial, baixo nível socioeconômico, intensidade da albuminúria, grau de disfunção renal, dislipidemia, obesidade, diabetes, estilo de vida, uso de substâncias nefrotóxicas, entre outros. (RODRIGUES et al, 2018)

Albuminúria e redução do ritmo de filtração glomerular estimado (RFG- e) identificam pacientes de alto risco CV e renal, e a diminuição da albuminúria pode ser objetivo terapêutico na HAR. (DA COSTA, 2018)

O paciente com HAR geralmente apresenta características que o distinguem dos pacientes com hipertensão não resistente, tais como: idade mais avançada; obesidade; perfil de alta ingestão de sal; DRC; diabetes; presença de LOA, como a hipertrofia ventricular esquerda; sexo feminino e raça negra. (CALHOUN, 2008) O estudo multicêntrico ReHOT mostrou que diabetes, história prévia de acidente vascular encefálico e PA na entrada do estudo $\geq 180/110$ mmHg (estágio 3 da hipertensão arterial) foram preditores independentes da verdadeira resistência. (KRIEGER, 2018)

Quanto ao prognóstico, Pierdomenico et al. (2005) avaliaram desfechos CV em indivíduos com HAR-C e HAR-NC. A ocorrência de eventos CV fatais e não fatais foi investigada em 340 pacientes com HAR-C (PA $< 140/90$ mmHg ou PA diurna $< 135/85$ mmHg) e 130 com HAR-NC (PA ≥ 140 ou 90 mmHg e PA diurna > 135 ou 85 mmHg). Os dados mostraram que pacientes com HAR-NC têm maior risco de DAC, acidente vascular encefálico, arteriopatia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença renal e mortes de todas as causas quando comparados a pacientes com HAR-C.

Ainda que a prevalência não seja determinada, causas secundárias de hipertensão são freqüentes em pacientes portadores de HAR, mesmo com a boa adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, o não controle dos níveis pressóricos aponta para o diagnóstico de HA secundária, dentre essas causas descritas estão as “não endócrina”, exemplificadas pela Apneia obstrutiva do sono, Doença do parênquima renal e Estenose da artéria renal, e “endócrina”, exemplificadas pelo Hiperaldosteronismo primário, Feocromocitoma, Hipotireoidismo e Hipertireoidismo. (YUGAR-TOLEDO, 2020)

2.5.1. Diabetes e HAR

A hipertensão, que está presente em mais de 50% dos pacientes com Diabetes Mellitus (DM), contribui significativamente para a doença microvascular e macrovascular. A hipertensão resistente é mais comum em indivíduos com diabetes tipo 2 em comparação com a população geral ou indivíduos hipertensos. (LASTRA, 2014) Além disso, o risco de eventos cardiovasculares é 4 vezes maior em pacientes com DM e hipertensão, em comparação com os pacientes normotensos. (ARMARIO, 2015)

O DM e a hipertensão compartilham vários mecanismos fisiopatológicos, incluindo ativação inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da ativação do sistema nervoso simpático, resistência à insulina e hiperinsulinemia, estresse oxidativo, inflamação, comprometimento da vasodilatação mediada pela insulina e processamento renal anormal do sódio.

O estudo RIACE, que envolveu 15.773 pacientes que visitaram clínicas de diabetes, descobriu que 15% da coorte tinha hipertensão resistente, com 17,4% dos indivíduos hipertensos e 21,2% dos pacientes hipertensos tratados com HAR. O estudo também constatou que indivíduos com hipertensão resistente tinham alta prevalência de diabetes (38,6%) e síndrome metabólica (63,8%). (ARMARIO, 2015)

Outra análise de 27.897 indivíduos hipertensos constatou que aqueles com HAR tinham maior prevalência de diabetes (35,1%) em comparação com pacientes tratados e controlados com três ou menos medicamentos (18,8%). (DE LA SIERRA, 2012)

Essas descobertas sugerem que o diabetes é um fator de risco significativo para Hipertensão Arterial Resistente e que indivíduos com ambas as condições requerem um tratamento cuidadoso para evitar eventos cardiovasculares.

2.5.2. Dislipidemia e HAR

A dislipidemia é uma condição caracterizada por alterações quantitativas e/ou qualitativas dos lipídios e lipoproteínas no plasma sanguíneo, incluindo aumento do colesterol total, do colesterol de baixa densidade (LDL-C) e/ou dos triglicerídeos, e/ou diminuição do colesterol de alta densidade (HDL-C). Essas alterações podem contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose e aumentar o risco de doenças cardiovasculares, como doença coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (FALUDI et al, 2017).

A fundamentação da avaliação das dislipidemias como um indicador de saúde encontra respaldo na elevada prevalência dessas condições na população do Brasil. Evidenciado por estudos observacionais de base populacional, foram identificadas prevalências de dislipidemia acima de 60% e 75% ao se investigarem indivíduos com obesidade. Além disso, pesquisas nacionais que se baseiam no autorrelato de diagnóstico de dislipidemia também destacam preocupantes índices. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de

2013 registrou uma prevalência de 12,5% entre indivíduos maiores de 18 anos, enquanto o inquérito telefônico da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas (VIGITEL) em 2016 revelou uma frequência de 24,8% de relatos de diagnóstico médico de dislipidemia após investigar as 26 capitais brasileiras e o Distrito Federal. (VALENÇA et al, 2021)

Segundo a atualização da V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, as dislipidemias podem ser categorizadas como primárias, resultantes de condições genéticas, ou secundárias, desencadeadas por outras doenças (como obesidade, resistência à insulina e alterações hormonais), influências ambientais (principalmente dieta) ou uso de certos medicamentos. Adicionalmente, podem ser divididas em quatro subtipos com base na avaliação bioquímica. O primeiro subtipo engloba a hipercolesterolemia isolada, caracterizada pelo aumento exclusivo dos níveis de LDL-c (>160 mg/dl). Na hipertrigliceridemia isolada, observa-se elevação isolada nos valores de TG (> 150 mg/dl). Na hiperlipidemia mista, ocorrem elevações simultâneas tanto em LDL-c (>160 mg/dl) quanto em TG (> 150 mg/dl), considerando-se hiperlipidemia mista quando o TG é > 400 mg/dL e o CT é igual ou superior a 200 mg/dL. Por fim, também pode ocorrer redução do HDL-c abaixo dos limites de referência: < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres, seja de forma isolada ou em conjunto com aumento de LDL-c ou TG. (FALUDI et al, 2017)

Um estudo realizado no Brasil analisou a ocorrência de dislipidemia em uma amostra de 22.542 indivíduos com mais de 20 anos de idade, que foram atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Os resultados do estudo revelaram que em adultos (com até 60 anos de idade), cerca de 44% apresentaram alterações nos níveis de colesterol total, 38% tiveram alterações no LDL-C (colesterol de baixa densidade) e 37% nos triglicérides. Já entre os idosos (acima de 60 anos), as alterações foram mais pronunciadas, com 55% apresentando mudanças nos níveis de colesterol total, 48% no LDL-C e 41% nos triglicérides.

Os achados desta pesquisa indicaram que 35% dos adultos e 32% dos idosos tinham baixos níveis de HDL-C. Além disso, a dislipidemia combinada, caracterizada pela presença de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, também foi bastante comum. Em outro estudo realizado em nível nacional, com uma amostra de 81.262 indivíduos, verificou-se que a média do colesterol estava dentro dos valores recomendados pelo National Cholesterol Education Program (NCEP). Em conjunto, esses dados indicam que a dislipidemia é um importante

problema de saúde pública no Brasil. (VALENÇA et al, 2021)

A dislipidemia está associada à hipertensão arterial resistente. Pacientes com HAR geralmente têm fatores de risco coexistentes, como obesidade, diabetes e dislipidemia, que contribuem para sua maior vulnerabilidade a doenças cardiovasculares. Em pacientes com HAR, a dislipidemia está ligada a distúrbios lipídicos mais proeminentes, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e aumento do átrio esquerdo. A presença de dislipidemia em pacientes com HAR sugere um perfil de pressão arterial mais desfavorável durante o monitoramento de 24 horas, bem como mudanças estruturais e funcionais no sistema cardiovascular. Portanto, a dislipidemia desempenha um papel na patogênese da HAR e pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular nesses pacientes. (GUEDES, 2019)

2.5.3. Doenças Cardiovasculares e HAR

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa global de óbitos, internações hospitalares e consultas ambulatoriais, inclusive em nações em desenvolvimento como o Brasil.(GAKIDOU et al, 2017) No ano de 2017, análises completas do Datasus indicaram um total de 1.312.663 falecimentos, dos quais 27,3% foram atribuídos às DCV. A hipertensão arterial (HA) foi um fator presente em 45% das mortes cardiovasculares, relacionando-se a condições como doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca, além de estar presente em 51,0% das mortes por doença cerebrovascular. Por outro lado, um percentual reduzido de óbitos esteve diretamente associado à HA (13,0%). É relevante salientar que a hipertensão arterial, em grande parte, leva a óbitos devido às lesões que provoca em órgãos-alvo.

A hipertensão resistente está relacionada a um maior risco de doenças cardiovasculares (DCV) e lesões nos órgãos-alvo, além de um aumento do risco cardiovascular em longo prazo quando comparada a pacientes com hipertensão controlada. Sendo assim, a hipertensão resistente representa uma condição séria que pode resultar em lesões nos órgãos-alvo e aumentar a probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência renal. Indivíduos com hipertensão resistente necessitam de tratamento e acompanhamento rigorosos visando diminuir o risco de complicações. (DECHEND, 2016)

A hipertensão arterial por si só consiste em um importante fator de risco independente para o desenvolvimento de isquemia miocárdica. Antes dos 50 anos, a PA diastólica (PAD) é

o principal preditor de risco de doença arterial coronariana (DAC), enquanto após os 60 anos de idade a PAS se mostra mais importante. Na população mais idosa, a PAD torna-se inversamente relacionada com o risco de DAC, e a pressão de pulso torna-se o preditor mais forte para DAC. (BARROSO et al, 2021)

Hipertensos resistentes apresentam alterações vasculares funcionais e estruturais advindas não apenas da hipertensão arterial não controlada, mas também do envelhecimento vascular precoce. É válido ressaltar o comprometimento macrovascular, que é caracterizado pelas doenças aterosclerótica carotídea, cerebral, coronariana e periférica. (LOTUFO, 2015). Ademais, diversas alterações cardíacas, tais como Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo (HVE), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) e isquemia miocárdica, podem ser observadas em pacientes com HAR. (CUSPIDI, 2010).

2.5.4. Obesidade e HAR

A hipertensão arterial resistente é associada à obesidade através de diversos mecanismos, tais como a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS), a atuação das adipocinas, a hiperinsulinemia, a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), a ocorrência da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), a disbiose intestinal e a disfunção renal. (TANAKA, 2020)

A obesidade tem conexões importantes com a hipertensão através de diversos mecanismos. Um desses mecanismos é a hiperatividade do sistema nervoso simpático, especialmente nos rins. Além disso, algumas adipocinas têm um papel relevante no aumento da pressão arterial (PA). A hiperinsulinemia, resultante da resistência à insulina, contribui para o aumento da reabsorção de sódio, retenção de sódio e aumento do volume plasmático circulante. Também estimula tanto o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) quanto o SNS, o que leva à aceleração da aterosclerose através do aumento da hipertrofia das células musculares lisas vasculares e contribui para a elevação da resistência vascular periférica.

A obesidade está associada ao aumento da atividade do RAAS, mesmo com a sobrecarga de volume, devido ao estímulo aos RAASs teciduais em indivíduos hipertensos obesos. Além disso, em pacientes obesos com hipertensão resistente, a hipertensão associada ao receptor mineralocorticoide também deve ser levada em consideração. Outra causa comum de hipertensão secundária é a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). (COHEN, 2017)

A composição da microbiota intestinal também influencia o controle da PA, e a disbiose intestinal decorrente da obesidade pode contribuir para o aumento da pressão arterial. Por fim, a disfunção renal associada à obesidade tem um efeito direto no aumento da pressão arterial e pode levar a uma maior deterioração da função renal. (TANAKA, 2020)

A hipertensão relacionada à obesidade é caracterizada por aumento do índice cardíaco, índice de trabalho cardíaco esquerdo e índice de resistência vascular sistêmica, juntamente com índice de complacência arterial sistêmica reduzido (COHEN, 2017).

A hipertensão relacionada à obesidade está conectada a alterações nos fatores hormonais, inflamatórios e endoteliais, além de causar danos nos órgãos-alvo. Para tratar a hipertensão resistente relacionada à obesidade, é crucial implementar modificações no estilo de vida, buscar perda de peso e fazer uso de medicamentos anti-hipertensivos. A cirurgia bariátrica, em particular, pode resultar em uma redução permanente do peso e uma notável diminuição da pressão arterial. O manejo e o tratamento da hipertensão associada à obesidade podem envolver a abordagem de diferentes aspectos, como o sistema nervoso simpático, a função renal e o nível microvascular, além do tratamento da resistência à insulina. Essas intervenções são importantes para controlar a condição e evitar complicações associadas. (ERSOY, 2019)

2.6. Tratamento da HAR

Atualmente, o manejo terapêutico da HAR ocorre a partir da combinação do tratamento não farmacológico com o farmacológico. A terapêutica não medicamentosa envolve a eliminação de fatores de risco e está caracterizada pela orientação quanto à perda ponderal, dieta hipossódica, controle na ingestão de álcool e atividade física. Já a terapia farmacológica tem por objetivo detectar as causas do não controle e encontrar a melhor combinação de fármacos, visando o alcance das metas pressóricas com menor ocorrência de efeitos adversos e maior adesão. (YUGAR-TOLEDO, 2020)

O tratamento farmacológico se baseia na combinação de medicamentos anti-hipertensivos que abordem os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aumento da pressão arterial. Isso engloba a expansão do volume intravascular, a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como o aumento da resistência vascular periférica.

A abordagem terapêutica mais eficaz geralmente envolve a administração de um

diurético tiazídico (DT), um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou um bloqueador dos receptores AT1 da angiotensina (BRA), e um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de longa duração. Esses medicamentos devem ser prescritos em doses plenas e toleradas, com intervalos adequados. (MALACHIAS, 2016)

Quando há a presença de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou taquiarritmias, um betabloqueador (BB) é indicado para substituir o BCC no esquema terapêutico inicial que envolve três medicações. Essa abordagem visa atingir uma terapia balanceada e personalizada, levando em consideração as necessidades clínicas e características individuais do paciente.

Os IECA ou BRA costumam ser mais bem tolerados, sendo geralmente elevados às doses máximas na HAR. A literatura também aponta que deve-se utilizar um DT de longa ação e maior potência, como a clortalidona em lugar da hidroclorotiazida, em doses adequadas ao controle da volemia. (WHELTON et al., 2018) A furosemida deve ser utilizada em casos de DRC, com RFG igual ou inferior a 30 ml/min. (MALACHIAS, 2016)

A intolerância aos BCC, devido a efeitos colaterais, algumas vezes é uma das causas de resistência ao tratamento. Na impossibilidade de uso de um BCC, pode-se optar pela introdução de um betabloqueador, preferencialmente com ação vasodilatadora, como nebivolol ou carvedilol. A associação de betabloqueadores com um ou mais anti-hipertensivos preferenciais – IECA ou BRA, DT, BCC – também é descrita em condições especiais como insuficiência cardíaca, coronariopatia, frequência cardíaca basal elevada, entre outras. (WHELTON et al., 2018)

A literatura informa que o não alcance da meta pressórica com o esquema tríplice exige a utilização de um quarto fármaco, em que a preferência atual é a espironolactona, caso persista a intolerância à espironolactona, mesmo que em baixas doses, é avaliada a sua substituição por um simpatolítico central, ou um diurético poupador de potássio ou um alfa bloqueador. (WILLIAMS, 2018) Caso não se obtenha o controle com a adição do 4º fármaco ou com combinações das opções subsequentes, deve-se utilizar um vasodilatador direto, preferencialmente a hidralazina, em doses diárias de 50 a 150 mg, fracionadas em 2 a 3 tomadas. (WHELTON et al., 2018)

Novas formas de tratamento intervencionista têm sido estudadas para pacientes com HAR, tais como: 1) Estimulação direta do seio carotídeo, o qual leva ao aumento da atividade dos mesmos e, com isso, reduz o fluxo simpático, resultando em diminuição da PA; 2)

Denervação simpática renal (DSR), feita por cateter de ablação, reduz a atividade eferente renal, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo renal, diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da retenção de água, e também da atividade aferente renal em que por meio de sinais cerebrais, diminui ação simpática sobre coração e vasos. (SCHMIEDER, 2018), no entanto a literatura aponta que no momento, a DSR seria uma alternativa apenas para pacientes com HAR-NC com tratamento farmacológico otimizado; 3) Uso de Pressão Positiva Contínua em Vias Aéreas (CPAP), uma vez que a apnéia obstrutiva do sono é uma condição presente em mais da metade dos pacientes com HAR, o CPAP é fundamental por provocar pressão positiva contínua na via aérea do paciente; 4) Fístula Arteriovenosa, por pode promover diminuição da PA por mecanismos relacionados à: redução na resistência periférica total e no volume sanguíneo, inibição de barorreflexo e liberação de peptídeos natriuréticos. (YUGAR-TOLEDO, 2020)

2.7 Adesão terapêutica da HAR

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a adesão como o “grau em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir uma dieta e/ou executar mudanças no estilo de vida (MEV) – corresponde às recomendações acordadas com um prestador de assistência à saúde”. Ainda de acordo com tal diretriz, a adesão ao medicamento é um processo caracterizado por três grandes componentes: o início, a implementação e a descontinuação. O início é o tempo desde a prescrição até a tomada da primeira dose do medicamento; a implementação corresponde à coincidência entre a dose que o paciente toma e a dosagem prescrita; e a descontinuação marca a interrupção, quando se omite a próxima dose a ser tomada e se interrompe o tratamento posteriormente.

A adesão ao tratamento é fundamental para o controle pressórico. Uma parcela considerável dos pacientes com Hipertensão Arterial Resistente enfrenta desafios quanto à aderência ao tratamento farmacológico. Estudos indicam que até 50% desses pacientes se mostram parcial ou completamente não aderentes ao uso dos medicamentos prescritos. (BARLETTA, 2021)

A adesão ao tratamento é um processo que envolve diversos desafios e aspectos que podem ser abordados pelos profissionais de saúde para melhorar o controle da pressão arterial. Em áreas com baixo nível socioeconômico, fatores como idade, renda, escolaridade e etnia/raça são especialmente relevantes. Além disso, o sistema de saúde e as características da equipe de saúde também podem influenciar a adesão dos pacientes hipertensos.

Outros fatores importantes são relacionados à própria doença e ao tratamento, como a cronicidade da hipertensão arterial, a ausência de sintomas aparentes, a necessidade de tratamento contínuo ao longo da vida e a complexidade do esquema medicamentoso em alguns casos. Os efeitos colaterais indesejáveis e as interações entre medicamentos também podem afetar a adesão.

Do ponto de vista do paciente, a falta de envolvimento com a sua própria saúde e o esquecimento do uso dos medicamentos também podem contribuir para a baixa adesão ao tratamento. É fundamental que os profissionais de saúde considerem essas diversas dimensões e desafios para desenvolver intervenções eficazes e promover uma melhor adesão ao tratamento da hipertensão arterial. (CALHOUN, 2008)

A adesão terapêutica na hipertensão resistente é um fator crucial para alcançar o controle da pressão arterial e reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular. Estudos de diferentes países, incluindo Emirados Árabes Unidos (EAU), Índia e Brasil, destacaram a adesão subótima aos medicamentos anti-hipertensivos entre pacientes com hipertensão resistente. (BARLETTA,2021)

As estratégias para melhorar a adesão incluem melhorar a educação do paciente, fortalecer o relacionamento médico-paciente, melhorar o acesso aos cuidados de saúde e abordar questões de acessibilidade. Além disso, o uso de intervenções terapêuticas e de estilo de vida inovadoras pode contribuir para um melhor controle da hipertensão e resultados cardiovasculares. A identificação da não adesão é essencial para diferenciar a verdadeira hipertensão resistente da pseudoresistência e orientar as decisões de tratamento apropriadas.

Não existem ainda estudos desenhados especificamente para avaliar o prognóstico de pacientes portadores de HAR, porém, as evidências demonstradas com pacientes hipertensos e suas implicações nos órgãos alvo, estão diretamente relacionados aos níveis de pressão arterial. (DINAMARCO N et al., 2011) Quando a meta pressórica não é alcançada, em especial na presença de comorbidades normalmente vistas em pacientes portadores de HAR, como a diabetes mellitus, doença renal crônica, e síndrome metabólica tornam o prognóstico do paciente desfavorável. Os benefícios com a redução dos níveis pressóricos têm sido apresentados em diversos estudos. (CALHOUN, 2008)

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico que tem como objetivo analisar o perfil dos pacientes com hipertensão arterial resistente cadastrados no Ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário João de Barros Barretos (HUIBB) - UFPA, no município de Belém-Pará e correlacionar com as variáveis estudadas: diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares e adesão ao tratamento. Identificando quais estão relacionadas com mal controle pressórico na hipertensão arterial resistente. Esta pesquisa foi desenvolvida no Ambulatório de Cardiologia do HUIBB.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

O universo desta pesquisa compreende todos os pacientes matriculados no Ambulatório de Cardiologia do HUIBB-PA, foram analisados 3.832 prontuários, sendo que o tamanho amostral foi constituído de 238 pacientes que estiverem de acordo com os critérios de inclusão, sendo que estes são: pacientes com idade entre 18 e 75 anos, que fechem os critérios diagnósticos para hipertensão arterial resistente, apresentando sistólica maior que 140 mmHg e diastólica maior que 90 mmHg, com o uso de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas, em doses máximas preconizadas ou toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico.

Serão excluídos os pacientes que não se enquadrarem nos critérios de inclusão propostos por esse estudo. Além daqueles com pressão arterial sistólica > 220 mmHg, pacientes com eventos cardiovasculares (acidente vascular cerebral/infarto agudo do miocárdio) ou procedimentos cardiovasculares com menos de 6 meses de evolução, grávidas e pacientes com prontuários sem registros ou com grande dificuldade de serem interpretados.

3.3 Produção de dados

A coleta de dados foi realizada entre os meses de junho de 2022 a junho de 2023. Foram examinados para o estudo os prontuários eletrônicos de pacientes regularmente acompanhados e matriculados no ambulatório de cardiologia do HUIBB atendidos no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2021, para a coleta das informações necessárias foram analisadas todas as consultas dos pacientes, até mesmo de outras especialidades além da cardiologia, que constam no sistema eletrônico AGHU. Dentre as variáveis de interesse para

identificação, estão: nome, idade, sexo, área de residência. Para as variáveis de interesse acerca da hipertensão resistente, estão: ano do diagnóstico, ano de início do tratamento, classificação clínica antes e após o início do tratamento, terapêutica realizada (orientações gerais e medicamentos utilizados), níveis pressóricos antes e após o início do tratamento, adesão ao tratamento, presença de comorbidades: diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular e obesidade. A presença de diabetes, dislipidemia ou de doença cardiovascular era inferida através das anotações dos diagnósticos do paciente presente em todas as consultas ou então através da lista de medicações prescritas. Para avaliar a presença ou não de obesidade foram utilizados dados de IMC e de circunferência abdominal que constavam nos prontuários eletrônicos de determinados pacientes, caso não fosse possível obter essa informação no prontuário essa variável era classificada como NI (não informada) na tabela do excel. Após a coleta de prontuários, foi realizado um banco de dados para identificação e análise do perfil terapêutico realizado no HUIBB para pacientes com hipertensão resistente. Para a estruturação do banco de dados foi utilizado o software Microsoft Excel 2010, o mesmo será usado para a entrada das informações e para o processamento dos dados.

Os resultados obtidos provenientes da aplicação dos instrumentos foram tabulados em banco de dados elaborado por meio de pacote estatístico SPSS Versão 23.0. A partir disso, foi feita uma análise exploratória para identificar dados ausentes, erros de digitação e valores aberrantes (*outliers*). Em seguida foi avaliada a existência de associação e correlação entre as características dos pacientes e a classificação da hipertensão resistente.

Através do Teste G é possível verificar a associação entre todas as variáveis do estudo com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham antes, ou seja, no início do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas, cujas hipóteses testadas são: H0 - as variáveis são independentes; e H1 - as variáveis estão associadas (são dependentes). O Teste G é semelhante ao do qui-quadrado, podendo ser aplicado para uma amostra, em testes de aderência, ou para duas amostras, em teste de independência. Os valores esperados também são calculados do mesmo modo, mas podem ser menores que 5. Sendo assim, o P-valor ≥ 0.05 aceita H0 (teste não significativo/não significativo) e o P-valor < 0.05 rejeita H0 (teste significativo/significativo),

Por outro lado, o teste T de correlação foi realizado entre todas as variáveis deste estudo. O teste t para o Coeficiente de Correlação Linear de Pearson (r) é uma medida que varia de -1 a +1. O coeficiente fornece informação do tipo de associação das variáveis através

do sinal: Se r for positivo, existe uma relação direta entre as variáveis (valores altos de uma variável correspondem a valores altos de outra variável). Por outro lado, se r for negativo, existe uma relação inversa entre as variáveis (valores altos de uma variável correspondem a valores baixos de outra variável) e se r for nulo ou aproximadamente nulo, significa que não existe correlação linear. Existem duas hipóteses básicas: $H_0: \rho = 0$ (não existe correlação entre as variáveis) e $H_1: \rho \neq 0$ (existe correlação significativa/significante). A regra de decisão se dá através do P-valor, sendo o P-valor ≥ 0.05 aceita H_0 de que não existe correlação entre as variáveis, o P-valor < 0.05 rejeita a H_0 confirmando então que existe correlação entre as variáveis.

3.4 Aspectos éticos

O presente trabalho buscou seguir todos os padrões bioéticos estabelecidos nas normas de Pesquisa envolvendo seres humanos Resolução nº 196/96 da CONEP/MS. A pesquisa foi desenvolvida sem conflitos de interesses e o presente projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa e Coordenadoria da referida instituição (Apêndice A).

As informações necessárias ao estudo estão contidas no sistema de informações AGHU, nos arquivos do Hospital Universitário João de Barros Barreto, e se referem a prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de cardiologia, no período de 01/01/2020 a 31/12/2021, por isso assinamos o Termo de Compromisso de Utilização de Dados - TCUD (Apêndice B) para a salvaguarda dos direitos dos participantes de pesquisa devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes do estudo.

Será preservada a confidencialidade dos dados coletados, como estabelecido na Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, e ao publicar os resultados da pesquisa, o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados será mantido. Todas as informações obtidas durante o estudo foram salvaguardadas em confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. A análise dos níveis pressóricos dos pacientes com HAR do Hospital João de Barros Barreto

No cenário do Hospital João de Barros Barreto (HUJBB), este estudo abordou os níveis pressóricos de pacientes com hipertensão resistente antes e após o tratamento. A

pesquisa envolveu uma amostra de 238 pacientes que frequentaram o ambulatório de cardiologia da instituição. Dentro deste contexto, diversos fatores foram criteriosamente examinados, incluindo sexo, faixa etária, medicações empregadas, adesão ao tratamento e presença de comorbidades como diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular, obesidade e outras condições médicas.

Para uma análise aprofundada e abrangente, uma série de métodos estatísticos foram empregados. Através da análise descritiva simples e cruzada, foi possível explorar a distribuição e as inter-relações das variáveis sob investigação. Parâmetros fundamentais como média, desvio padrão, valores máximos e mínimos das pressões arteriais coletadas antes e após o tratamento foram minuciosamente considerados, permitindo uma compreensão detalhada das variações nos níveis pressóricos. Além disso, a aplicação de técnicas estatísticas não-paramétricas, como o teste G (tabela 1 e 2), foi realizada para a comparação das distribuições entre grupos, enquanto o teste t (tabela 3 e 4) foi empregado para explorar as correlações.

Em etapas posteriores deste trabalho, cada aspecto será analisado e abordado de forma individualizada. A análise individual de cada aspecto avaliado será essencial para elucidar contribuições específicas para as variações observadas. Esses achados têm o potencial de contribuir significativamente para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes no tratamento da hipertensão resistente e para uma melhor compreensão das complexas interações entre os fatores avaliados.

Tabela 1- Hipertensão Arterial Resistente (Antes) versus socioeconômico e Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.

Características	Categorias	Hipertensão Arterial Resistente(Antes)						Total	%	Teste Qui-Quadrado	P-valor	Regra
		HAS I	%	HAS II	%	HAS III	%					
Sexo	Masculino	23	9.7%	31	13.0%	37	15.5%	91	38.2%	1.64	0.43	Não Significante
	Feminino	29	12.2%	61	25.6%	57	23.9%	147	61.8%			
Faixa Etária	19 --- 59	12	5.0%	26	10.9%	26	10.9%	64	26.9%	0.53	0.97	Não Significante
	60 --- 65	14	5.9%	24	10.1%	25	10.5%	63	26.5%			
	66 --- 76	26	10.9%	42	17.6%	43	18.1%	111	46.6%			
Diabetes	Sim	30	12.6%	43	18.1%	45	18.9%	118	49.6%	1.77	0.41	Não Significante
	Não	22	9.2%	49	20.6%	49	20.6%	120	50.4%			
Doença Cardiovascular	Sim	19	8.0%	29	12.2%	27	11.3%	75	31.5%	0.94	0.62	Não Significante
	Não	33	13.9%	63	26.5%	67	28.2%	163	68.5%			
Dislipidemia	Sim	32	13.4%	73	30.7%	70	29.4%	175	73.5%	5.48	0.05	Significante
	Não	20	8.4%	19	8.0%	24	10.1%	63	26.5%			
Obesidade	Sim	15	6.3%	57	23.9%	52	21.8%	124	52.1%	18.49	0.002	Significante
	Não	27	11.3%	21	8.8%	32	13.4%	80	33.6%			
	NI	10	4.2%	14	5.9%	10	4.2%	34	14.3%			
Adesão ao Tratamento	Sim	40	16.8%	81	34.0%	80	33.6%	201	84.5%	3.18	0.200	Não Significante
	Não	12	5.0%	11	4.6%	14	5.9%	37	15.5%			

Tabela 2 - Hipertensão Arterial Resistente (Depois) versus socioeconômico e Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.

Características	Categorias	Hipertensão Arterial Resistente(depois)						Total	%	Teste Qui-Quadrado	P-valor	Regra
		HAS I	%	HAS II	%	HAS III	%					
Sexo	Masculino	50	21.0%	26	10.9%	15	6.3%	91	38.2%	0.23	0.88	Não Significante
	Feminino	79	33.2%	46	19.3%	22	9.2%	147	61.8%			
Faixa Etária	19 --- 59	33	13.9%	18	7.6%	13	5.5%	64	26.9%	1.69	0.89	Não Significante
	60 --- 65	36	15.1%	19	8.0%	8	3.4%	63	26.5%			
	66 --- 76	60	25.2%	35	14.7%	16	6.7%	111	46.6%			
Diabetes	Sim	63	26.5%	42	17.6%	13	5.5%	118	49.6%	5.32	0.05	Significante
	Não	66	27.7%	30	12.6%	24	10.1%	120	50.4%			
Doença Cardiovascular	Sim	41	17.2%	20	8.4%	14	5.9%	75	31.5%	1.15	0.56	Não Significante
	Não	88	37.0%	52	21.8%	23	9.7%	163	68.5%			
Dislipidemia	Sim	97	40.8%	54	22.7%	24	10.1%	175	73.5%	1.69	0.42	Não Significante
	Não	32	13.4%	18	7.6%	13	5.5%	63	26.5%			
Obesidade	Sim	69	29.0%	38	16.0%	17	7.1%	124	52.1%	5.69	0.22	Não Significante
	Não	37	15.5%	26	10.9%	17	7.1%	80	33.6%			
	NI	23	9.7%	8	3.4%	3	1.3%	34	14.3%			
Adesão ao Tratamento	Sim	118	49.6%	59	24.8%	24	10.1%	201	84.5%	16.00	0.001	Significante
	Não	11	4.6%	13	5.5%	13	5.5%	37	15.5%			

Tabela 3 - Matriz de Correlação e Teste T antes do tratamento.

Matriz de Correlação	Medidas	HAS(Antes)	PAS(Antes)	PAD(Antes)	Sexo	Faixa Etária	Diabetes	DCV	Dislipidemia	Obesidade	Adesão ao Tratamento	Comorbidades	Atendimento
HAS(Antes)	Correlação P-valor	1											
PAS(Antes)	Correlação P-valor	,836** .000	1										
PAD(Antes)	Correlação P-valor	,398** .000	,362** .000	1									
SEXO	Correlação P-valor	.023 .720	.052 .426	.000 .997	1								
FAIXA ETARIA	Correlação P-valor	-.035 .592	-.004 .953	-,247** .000	-.052 .424	1							
DIABETES	Correlação P-valor	.064 .325	.043 .504	,153* .018	-.037 .574	-.118 .070	1						
DOENÇA CARDIO	Correlação P-valor	.062 .341	.074 .256	.087 .182	,155* .017	-.100 .125	.051 .434	1					
DISLIPIDEMIA	Correlação P-valor	-.089 .172	-.103 .112	.028 .671	-,135* .037	-.028 .669	,214** .001	.079 .225	1				
OBESIDADE	Correlação P-valor	-,161* .013	-.126 .052	-.061 .351	-,161* .013	-.092 .156	.074 .254	,146* .024	,328** .000	1			
Adesão ao Tratamento	Correlação P-valor	-.069 .290	-.050 .443	.080 .219	-.044 .497	.024 .718	.008 .902	.016 .801	.111 .089	.080 .218	1		

Tabela 4 - Matriz de Correlação e Teste T depois do tratamento.

Matrix de Correlação	Medidas	HAS(Depois)	PAS(Depois)	PAD(Depois)	Sexo	Faixa Etária	Diabetes	DCV	Dislipidemia	Obesidade	Tratamento	Comorbidades	Atendimento
HAS(Depois)	Correlação P-valor	1											
PAS(Depois)	Correlação P-valor	,854** .000	1										
PAD(Depois)	Correlação P-valor	,415** .000	,258** .000	1									
SEXO	Correlação P-valor	-.002 .975	.027 .678	-.043 .513	1								
FAIXA ETARIA	Correlação P-valor	-.040 .543	.044 .496	-,294** .000	-.052 .424	1							
DIABETES	Correlação P-valor	.050 .444	.021 .749	,219** .001	-.037 .574	-.118 .070	1						
DCV	Correlação P-valor	-.024 .709	-.056 .390	.065 .318	,155* .017	-.100 .125	.051 .434	1					
DISLIPIDEMIA	Correlação P-valor	.069 .290	.049 .448	,153* .018	-,135* .037	-.028 .669	,214** .001	.079 .225	1				
OBESIDADE	Correlação P-valor	-.022 .736	-.011 .870	.067 .305	-,161* .013	-.092 .156	.074 .254	,146* .024	,328** .000	1			
Adesão ao Tratamento	Correlação P-valor	,255** .000	,258** .000	.120 .065	-.044 .497	.024 .718	.008 .902	.016 .801	.111 .089	.080 .218	1		

Conforme a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) de 2020, a avaliação da eficácia do tratamento em pacientes com hipertensão resistente envolve a comparação dos níveis pressóricos antes e após a intervenção. Esta abordagem essencial considera a dificuldade em controlar a pressão arterial desses pacientes, mesmo com múltiplos medicamentos. Ao registrar os valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) antes do tratamento e posteriormente após a intervenção, é possível avaliar o impacto terapêutico. As metas pressóricas para hipertensos resistentes podem variar, mas a busca por valores abaixo de 130/80 mmHg é geralmente recomendada. A análise comparativa ajuda a adaptar as estratégias terapêuticas e a ajustar o tratamento com base nas respostas individuais, visando um controle efetivo da pressão arterial e a minimização dos riscos cardiovasculares associados à hipertensão resistente.

No contexto deste estudo, uma análise das pressões arteriais sistólica e diastólica foi realizada tanto antes quanto após a aplicação do tratamento, demonstrada nos gráficos 1 e 2. Em ambas as avaliações, foi observada uma consistente diminuição nos níveis de pressão arterial, o que evidenciou a eficácia das intervenções terapêuticas adotadas no cuidado dos pacientes atendidos. Esses resultados destacam a importância do tratamento adequado e sugerem que as estratégias empregadas foram efetivas no controle da pressão arterial dos participantes do estudo.

Gráfico 1- Valores pressóricos de pressão arterial sistólica antes e depois do tratamento.

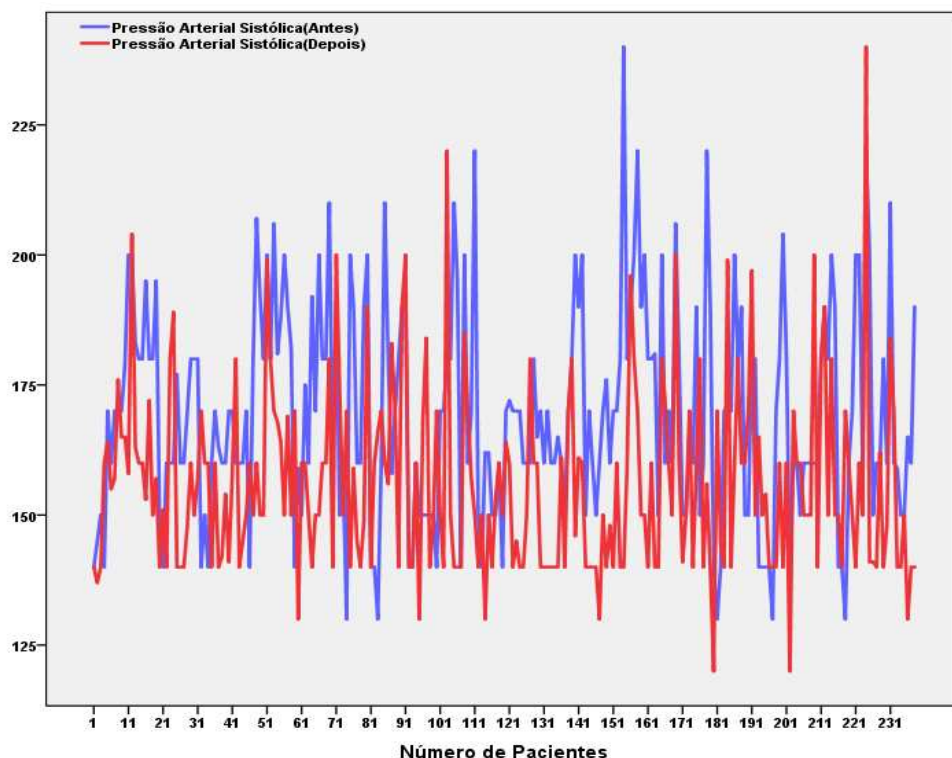
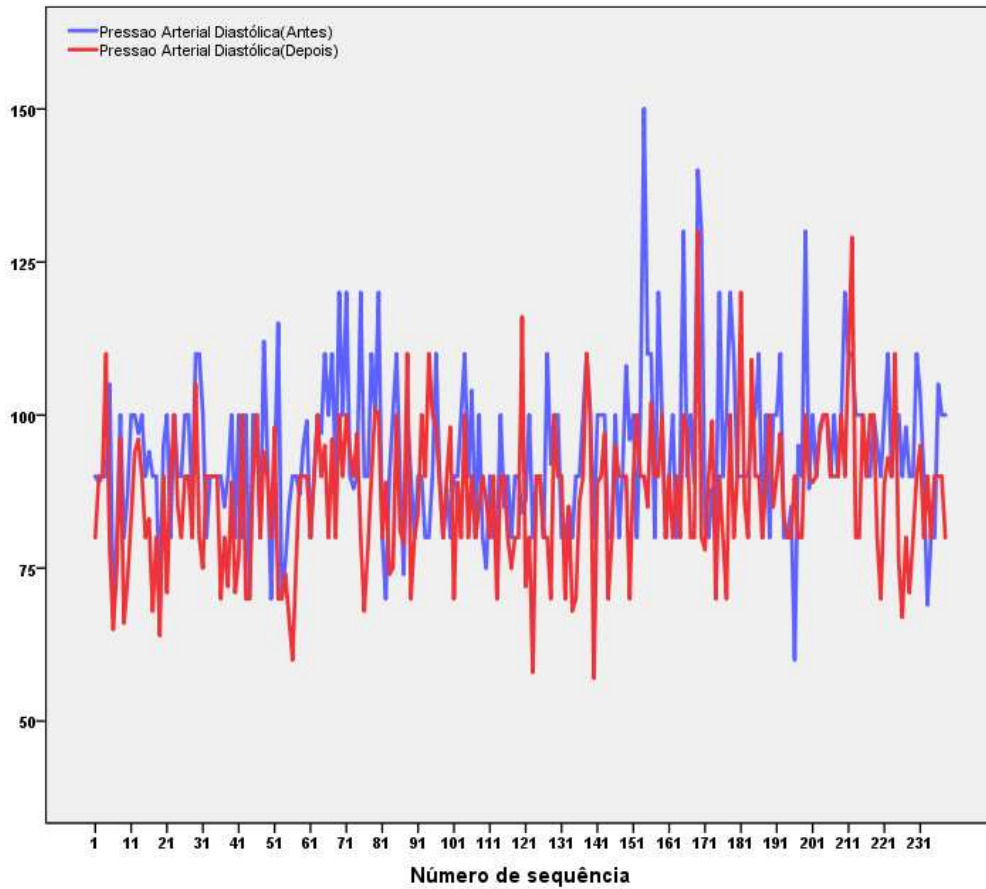


Gráfico 2 - Valores pressóricos de pressão arterial diastólica antes e depois do tratamento.



Utilizando-se da classificação de hipertensão arterial, apresentada pela Diretriz Brasileira de HAS em 2020 (figura 1), foi realizada uma análise quanto a classificação de hipertensão dos pacientes do estudo. Inicialmente, antes do tratamento, dos 238 pacientes avaliados, 21,8% foram classificados como portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) de estágio 1, 38,7% como HAS de estágio 2 e 39,8% como HAS de estágio 3. (Gráfico 3) Esses números refletem uma população com uma distribuição variada de casos de hipertensão, abrangendo desde estágios iniciais até casos mais graves da doença.

Gráfico 3 - Classificação dos pacientes hipertensos resistentes antes do tratamento.

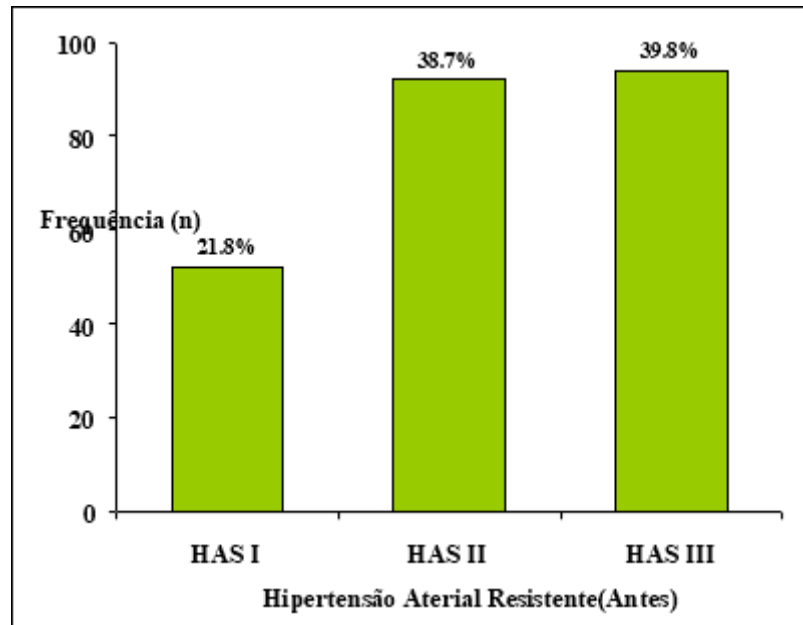
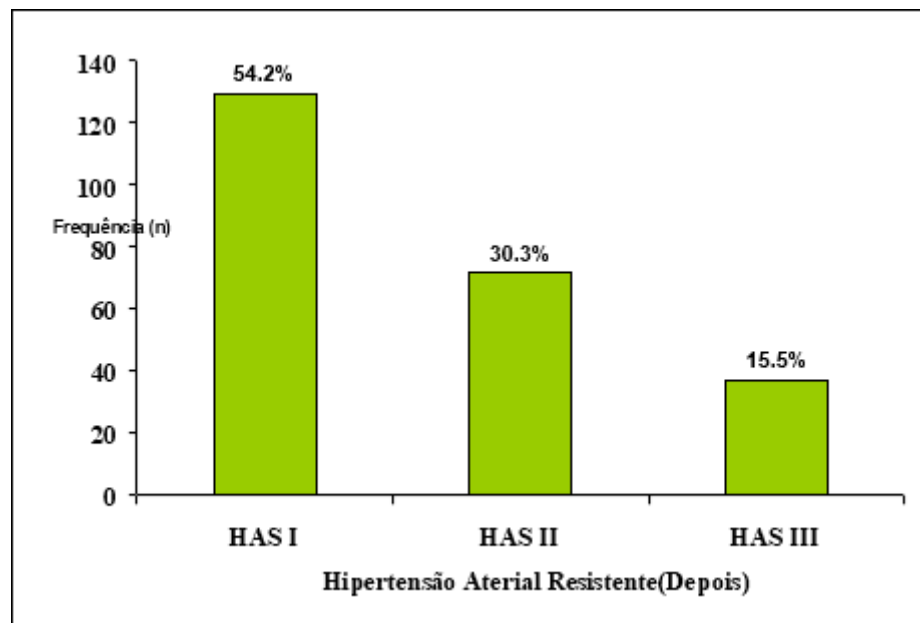


Gráfico 4 - Classificação dos pacientes hipertensos resistentes depois do tratamento.



No entanto, após a implementação do tratamento, os resultados mostram uma mudança positiva na classificação dos pacientes. A porcentagem de pacientes classificados como HAS de estágio 1 aumentou para 54,2%, enquanto aqueles com HAS de estágio 2 diminuíram para 30,3%, e os casos de HAS de estágio 3 reduziram para 15,5%. (Gráfico 4) Essa alteração na distribuição dos estágios da hipertensão sugere que o manejo terapêutico aplicado no ambulatório de cardiologia do HUIBB tem sido eficaz na melhoria do controle da

pressão arterial dos pacientes. Esse resultado é promissor, indicando que a abordagem terapêutica utilizada está contribuindo para uma redução significativa nos casos mais graves de hipertensão e uma maior proporção de pacientes em estágios mais controlados da doença.

4.2. Hipertensão arterial resistente e sexo

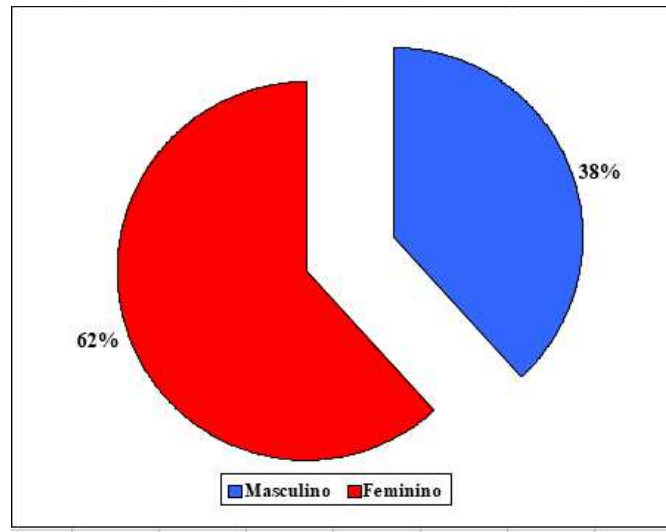
A relação entre o gênero do paciente e a hipertensão arterial resistente tem sido objeto de investigação em diversos estudos. A prevalência dessa condição varia consideravelmente entre diferentes pesquisas e localidades. Um estudo conduzido nos Estados Unidos revelou que a hipertensão resistente afeta aproximadamente 17% da população hipertensa (ALEXANDRA et al., 2021), enquanto uma pesquisa realizada na área urbana de Verona estimou uma prevalência de 2,1% entre indivíduos com hipertensão (SIMONE et al., 2018).

Essa variação na prevalência pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo as características clínicas e demográficas da população estudada, bem como as metodologias de pesquisa empregadas. Essa diversidade nos resultados ressalta a necessidade de uma compreensão mais abrangente dos fatores contribuintes para a hipertensão arterial resistente e de como esses fatores podem ser moldados por particularidades de cada população.

Até o momento deste estudo, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da American Heart Association (AHA) não estabelecem uma relação direta e uniforme entre gênero e hipertensão arterial resistente. Isso sugere que tanto homens quanto mulheres podem ser igualmente suscetíveis a essa condição, sem uma predisposição baseada no gênero. No entanto, é fundamental reconhecer que a hipertensão arterial resistente é uma condição multifatorial e complexa, com outras variáveis desempenhando um papel relevante em sua etiologia e manifestação clínica.

No âmbito deste estudo, a análise dos dados revelou que dos pacientes selecionados, 38,2% (91 indivíduos) eram do sexo masculino, enquanto 61,8% (147 indivíduos) eram do sexo feminino. (gráfico 5) No que diz respeito à classificação da hipertensão arterial sistêmica (HAS), foi observado que, no sexo masculino, 23 pacientes foram classificados como HAS I, 31 como HAS II e 37 como HAS III. No grupo feminino, 29 pacientes foram classificadas como HAS I, 61 como HAS II e 57 como HAS III. (tabela 1)

Gráfico 5 - Distribuição dos sexos dos pacientes com hipertensão resistente no HUIBB.



Ao realizar o teste G não paramétrico para os pacientes analisados, foram obtidos os seguintes resultados: para o sexo masculino, o valor do teste G foi de 1,64 com um p-valor de 0,43, enquanto que para o sexo feminino, o valor do teste G foi de 0,53 com um p-valor de 0,97(tabela 1). Esses resultados indicam que não há associação estatisticamente significativa entre os grupos de hipertensão e o gênero dos pacientes.

Além disso, a análise das médias da Pressão Arterial Sistólica (PAS) revelou que, em média, a pressão arterial sistólica era mais elevada nas pacientes do sexo feminino, atingindo um pico de 240. As médias das PAS antes do tratamento foram 168,4 para o sexo masculino e 170,3 para o sexo feminino, enquanto as médias das PAS depois do tratamento foram 155,4 para o sexo masculino e 156,4 para o sexo feminino. Similarmente, as médias da Pressão Arterial Diastólica (PAD) mostraram valores mais baixos após o tratamento em ambos os grupos. (tabela 5)

Tabela 5 - Estatístico Resumo sobre Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, antes e depois do tratamento, segundo o Gênero dos pacientes.

Medidas		PAS (Antes)	PAD (Antes)	PAS (Depois)	PAD (Depois)
Média		168.4	94.6	155.4	87.6
Desvio Padrão		21.0	12.1	20.0	10.0
Mínimo		130.0	60.0	120.0	65.0
Máximo		220.0	130.0	240.0	110.0
Percentiis	25%	150.0	89.0	140.0	80.0
	50%	165.0	94.0	150.0	90.0
	75%	180.0	100.0	160.0	93.0

a. Sexo = Masculino

Medidas		PAS (Antes)	PAD (Antes)	PAS (Depois)	PAD (Depois)
Média		170.3	93.5	156.4	86.1
Desvio Padrão		20.6	13.4	16.3	12.6
Mínimo		130.0	69.0	130.0	57.0
Máximo		240.0	150.0	204.0	130.0
Percentiis	25%	160.0	85.0	140.0	80.0
	50%	170.0	90.0	150.0	90.0
	75%	180.0	100.0	165.0	90.0

a. Sexo= Feminino

Uma análise estatística adicional foi realizada por meio do teste T para investigar a correlação entre sexo e as medições de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) antes e depois do tratamento. (tabela 3 e 4) Os resultados indicaram que não existe uma correlação significativa entre o sexo dos pacientes e as leituras de pressão arterial, tanto antes quanto depois do tratamento. As correlações identificadas foram próximas de zero e os p-valores foram consistentemente altos, indicando que o sexo não desempenha um papel relevante nas variações das medidas de pressão arterial neste contexto.

Estes resultados sugerem que as análises não demonstraram correlações significativas entre o sexo dos pacientes e as medições de pressão arterial, tanto antes quanto

após o tratamento. Isso sugere que, assim como observado na literatura, dentro da amostra estudada, o gênero não parece ser um fator determinante nas variações das medidas de pressão arterial observadas.

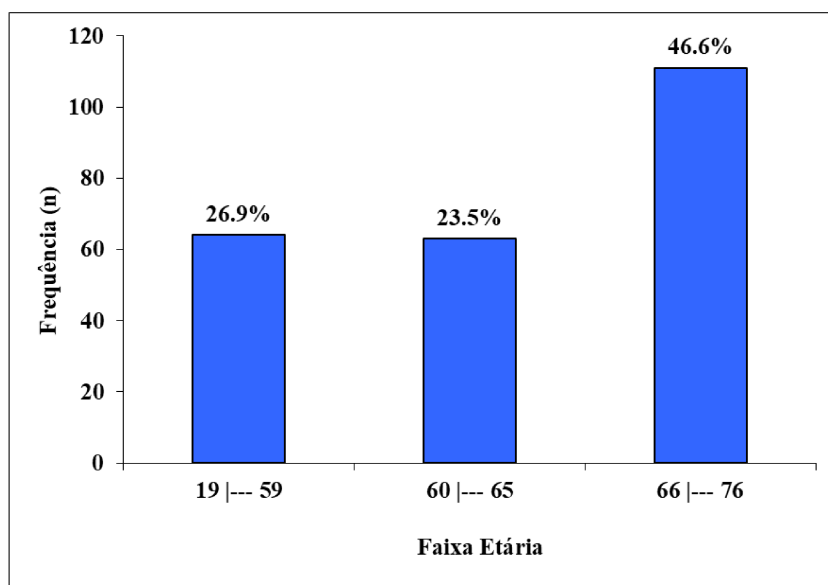
4.3. Hipertensão arterial resistente e idade

Com o envelhecimento, a hipertensão arterial torna-se mais prevalente, sendo a idade reconhecida como um fator de risco para seu desenvolvimento. Essa associação pode ser atribuída à diminuição natural da elasticidade arterial relacionada à idade, contribuindo para o aumento da pressão arterial. Além disso, fatores acumulados ao longo do tempo, como ganho de peso, sedentarismo, alimentação não saudável e estresse, também desempenham um papel significativo na progressão e gravidade da hipertensão arterial (Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente, 2012).

Uma investigação relacionada à idade avançada destaca-se como um dos principais desafios na busca por metas de pressão arterial sistólica. Em consonância, o estudo de Framingham identificou uma correlação entre a dificuldade de controle da pressão arterial e níveis elevados basais de pressão sistólica (Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente, 2012). Outro estudo derivado do The Framingham Heart Study enfatiza a idade como um dos fatores de risco mais proeminentes nessa condição, apontando que indivíduos entre 55 e 65 anos têm uma probabilidade de 90% de desenvolver hipertensão a longo prazo. Essas descobertas ressaltam a relevância da consideração da faixa etária na avaliação e manejo da hipertensão arterial resistente.

No presente estudo, os pacientes foram categorizados em três faixas etárias distintas: a primeira, entre 19-59 anos; a segunda, entre 60-65 anos; e a terceira, entre 66-76 anos. Dos 238 pacientes diagnosticados com hipertensão arterial resistente e atendidos no ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), a distribuição etária foi a seguinte: 64 pacientes (26,9%) pertenciam à primeira faixa etária, 63 pacientes (23,5%) à segunda faixa etária, e 111 pacientes (46,6%) à terceira faixa etária, conforme ilustrado no gráfico 6.

Gráfico 6 - Frequência da faixa etária dos pacientes com hipertensão resistente no HUIBB.



A análise utilizando o teste não-paramétrico revelou os seguintes resultados em relação à faixa etária e a hipertensão arterial: Para a pressão arterial antes do tratamento, o valor de teste G foi de 0,53 com um p-valor de 0,97. (tabela 1) Em relação à pressão arterial após o tratamento, o valor de teste G foi de 1,69, com um p-valor de 0,89. (tabela 2) Esses resultados indicam que não há evidências estatisticamente significativas de associação entre a faixa etária dos pacientes e a hipertensão arterial, tanto antes quanto depois do tratamento. No entanto, a análise através do teste T para o coeficiente de correlação entre faixa etária e Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) antes e depois do tratamento (tabela 3) revelou os seguintes resultados: foi identificada uma correlação de -0,294 (p-valor de 0,000) entre a faixa etária e a PAD após o tratamento, e uma correlação de -0,24 (p-valor de 0,000) entre a faixa etária e a PAD antes do tratamento. Esses resultados apontam para uma correlação estatisticamente significativa entre a faixa etária dos pacientes e as medidas de pressão arterial, tanto antes quanto depois do tratamento.

Adicionalmente, foi feita uma análise estatística, a qual investigou as alterações nas medidas da Pressão Arterial Sistólica e Diastólica em pacientes do ambulatório de cardiologia do Hospital HUIBB, antes e após a intervenção terapêutica. A pesquisa estratificou os pacientes de acordo com suas faixas etárias.

Tabela 6 - Estatístico Resumo sobre Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, antes e depois do tratamento, segundo Faixa Etária dos pacientes.

Medidas		PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)
Média		169.5	98.6	155.8	92.0
Desvio Padrão		22.5	15.0	19.8	12.6
Mínimo		130.0	80.0	120.0	70.0
Máximo		240.0	150.0	220.0	130.0
Percentiles	25%	159.3	90.0	140.0	83.0
	50%	162.5	100.0	150.5	90.0
	75%	180.0	108.8	168.8	100.0
a. FAIXA ETARIA = 19 --- 59					

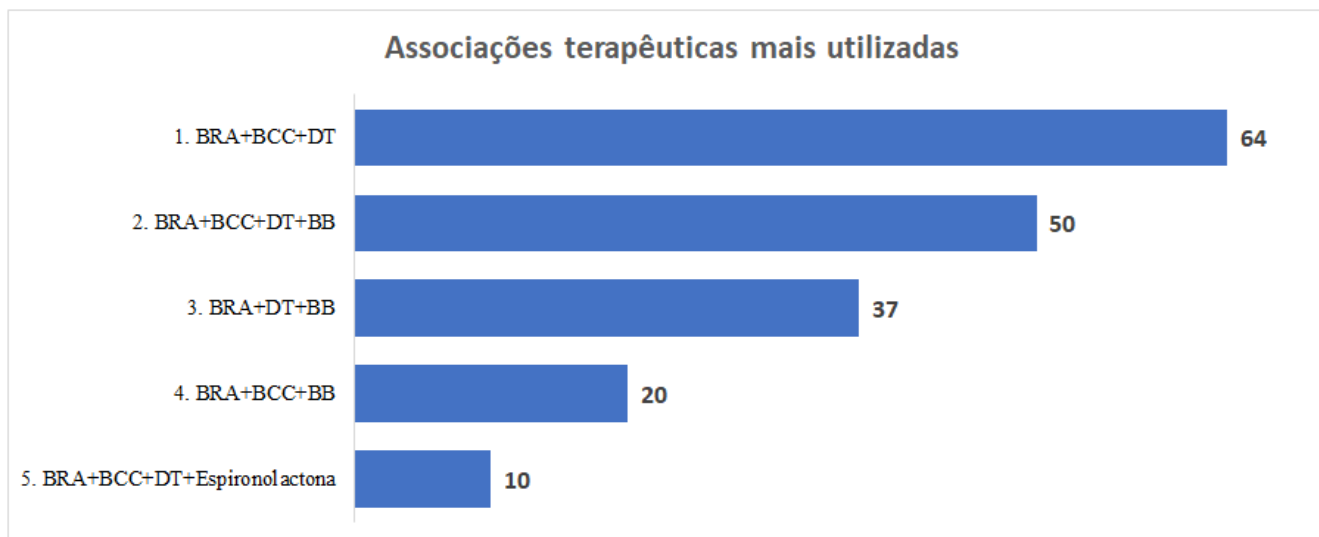
Os resultados da análise revelaram reduções significativas nas médias da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) após o tratamento em todas as faixas etárias estudadas. No grupo de 19-59 anos, a PAS diminuiu de 169,5 mmHg para 155,8 mmHg, e a PAD de 98,6 mmHg para 92 mmHg. Na faixa de 60-65 anos, a PAS caiu de 169,8 mmHg para 154 mmHg, e a PAD de 94,1 mmHg para 86,5 mmHg. No grupo de 66-76 anos, a PAS foi de 169,6 mmHg para 157,3 mmHg, e a PAD de 91,1 mmHg para 83,8 mmHg. Esses resultados indicam que o tratamento produziu melhorias consistentes na pressão arterial, independentemente da idade dos pacientes analisados, refletindo a eficácia da abordagem adotada no ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Essa análise oferece contribuições relevantes para o entendimento das respostas ao tratamento em contextos etários específicos, o que pode guiar ações mais direcionadas no manejo da pressão arterial nesse grupo populacional.

4.4. Hipertensão arterial resistente e associações terapêuticas utilizadas

No cenário da Hipertensão Resistente, a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020 oferece orientações específicas para o tratamento dessa condição. Entre as classes de medicamentos recomendadas, destacam-se os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II (BRA), Diuréticos Tiazídicos e Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC) e devido a complexidade dessa condição, prevê a inclusão, em alguns casos, de Espironolactona, um diurético poupador de potássio, ou até mesmo Betabloqueadores. Essas classes agem de maneiras distintas para reduzir a pressão arterial. No entanto, a escolha e a combinação dos medicamentos dependem das características individuais de cada paciente, para que assim, possa, se determinar a

abordagem mais eficaz.

Gráfico 7- Associações terapêuticas mais utilizadas no estudo



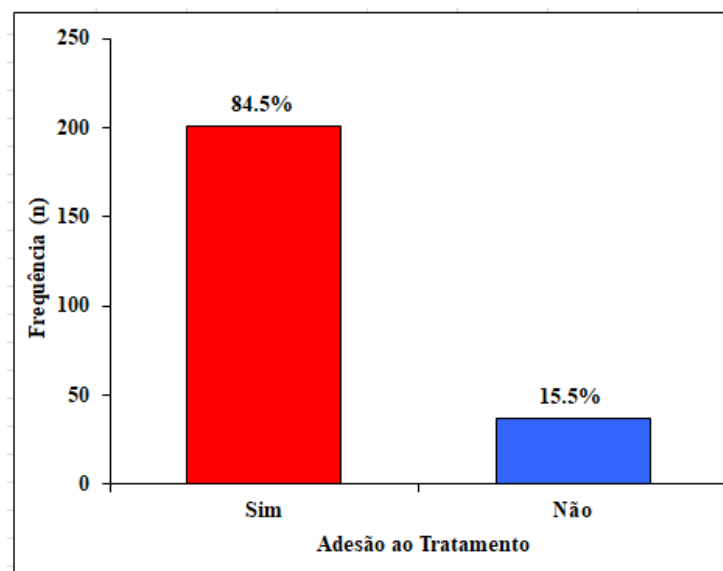
O Gráfico 7 apresenta dados relacionados às combinações de medicamentos anti-hipertensivos mais frequentemente utilizados no tratamento dos pacientes analisados. A associação mais comum consiste na prescrição de bloqueadores do receptor de angiotensina, bloqueadores de canal de cálcio e diuréticos tiazídicos, a qual foi adotada por 64 pacientes. Em segundo lugar, 50 pacientes receberam a combinação de bloqueadores do receptor de angiotensina, bloqueadores de canal de cálcio, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores. Por fim, a terceira associação mais prevalente envolveu 37 pacientes, que foram tratados com uma combinação de bloqueadores do receptor de angiotensina, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores.

Essas combinações sugerem uma abordagem terapêutica abrangente, visando o controle eficaz da pressão arterial. A preferência pela inclusão de múltiplas classes de anti-hipertensivos reflete a natureza multifatorial da hipertensão e a necessidade de atuar em diferentes mecanismos para obter um controle adequado. Nota-se que as classes de medicamentos utilizadas nesses regimes têm diferentes modos de ação, como relaxamento dos vasos sanguíneos, redução da retenção de líquidos e controle da frequência cardíaca. A diversidade nas combinações também refletem as características individuais dos pacientes, como comorbidades e tolerância aos medicamentos. Dessa maneira, a análise corrobora a literatura e reforça a importância de abordagens personalizadas para o tratamento da hipertensão, com o objetivo de proporcionar um manejo eficiente e adaptado às necessidades de cada indivíduo.

4.5. Hipertensão arterial resistente e adesão terapêutica

Nesse estudo observou-se que dentre os 238 pacientes com hipertensão arterial resistente atendidos no ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) 201 (84,5%) estavam aderindo corretamente ao tratamento e 37 (15,5%) não estavam (Gráfico 8). Percentual bem menor do que apontou estudos de Barletta 2021, onde cerca de 50% dos pacientes se mostraram parcial ou completamente não aderentes ao uso dos medicamentos prescritos.

Gráfico 8 - Frequência de adesão ao tratamento dos pacientes com hipertensão resistente no HUIBB.



Esse dado foi obtido de acordo com a impressão do médico assistente, sendo esta uma medida indireta de avaliação da adesão terapêutica. Esse método de avaliação tem como vantagens ser de fácil aplicação e barato, e apresenta como desvantagens uma baixa sensibilidade. Existem métodos mais precisos e sensíveis de avaliação da adesão conhecidos como métodos diretos, são eles: análise biológica em sangue ou urina, adição de marcador e tomada supervisionada. Contudo, tais métodos apresentam como desvantagens serem de alto custo e difícil aplicação, ficando reservados a pesquisas clínicas. No quadro 3 estão listadas as principais vantagens e desvantagens dos métodos para avaliar a adesão terapêutica.

Quadro 3 - Vantagens e desvantagens dos vários métodos de avaliação da adesão à terapia medicamentosa.

MÉTODOS	VANTAGENS	DESVANTAGENS
MÉTODOS DIRETOS		
Análise biológica em sangue ou urina	Objetivo e permite a determinação da concentração do medicamento.	Custo elevado. Pode ser afetado por fatores biológicos e pela "adesão do avental branco"
Adição de marcador	Objetivo e pode ser usado no placebo em pesquisa clínica.	Requer ensaios quantitativos de alto custo e coleta de amostragem de fluidos corporais.
Tomada supervisionada	Preciso.	Pacientes podem esconder os comprimidos embaixo da língua e depois descartá-los. Dificil aplicação na rotina ambulatorial de pacientes com hipertensão, podendo ser reservado para os casos de hipertensão resistente e refratária.
MÉTODOS INDIRETOS		
Questionários estruturados de adesão (escalas de autorrelato)	Simple, fácil, barato e muito utilizado.	Suscetível a erros com aumento do tempo de intervalo entre as consultas. Os resultados podem ser distorcidos pelos pacientes.
Impressão do médico	Fácil e barato.	Baixa sensibilidade.
Contagem manual de comprimidos	Objetivo, quantificável e de fácil execução.	Requer a colaboração do paciente em retornar os medicamentos. Dados podem ser alterados pelos indivíduos.
Reabastecimento de receitas	Objetivo e de fácil obtenção de dados.	Requer programa de computação e centralização dos registros e das farmácias.
Resposta clínica	Simple e de fácil execução.	Outros fatores, além da adesão, podem afetar a resposta clínica.
Dispositivos eletrônicos	Preciso e identifica padrões nas tomadas. Os resultados são facilmente quantificáveis.	Método de alto custo, o qual requer visitas de retorno e processamento dos dados gerados.

Fonte: Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2021

O comprometimento com o tratamento é um procedimento que abarca uma variedade de desafios e componentes, os quais os profissionais da saúde podem explorar a fim de otimizar o gerenciamento da pressão arterial. Em regiões com contextos socioeconômicos mais desfavoráveis, elementos como faixa etária, nível de renda, nível de escolaridade e até mesmo a origem étnico-racial possuem uma relevância destacada. Assim, o funcionamento do sistema de saúde e as características intrínsecas à equipe médica podem também desempenhar um papel determinante na adesão por parte dos indivíduos com hipertensão. Nesse sentido, considerando que o Hospital Universitário Barros Barreto é um hospital público que atende pacientes do SUS, na grande maioria pacientes de baixa renda, a taxa de adesão encontrada neste trabalho foi alta.

Tabela 7 - Adesão ao tratamento (antes) versus socioeconômico e Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.

Características	Categorias	Hipertensão Arterial Resistente(Antes)						Total	%	Teste Qui-Quadrado	P-valor	Regra
		HAS I	%	HAS II	%	HAS III	%					
Adesão ao Tratamento	Sim	40	16.8%	81	34.0%	80	33.6%	201	84.5%	3.18	0.200	Não Significante
	Não	12	5.0%	11	4.6%	14	5.9%	37	15.5%			

Na tabela 7 é possível verificar a comparação da variável adesão ao tratamento com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham antes, ou seja, no início do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas, cujas hipóteses testadas são: H_0 - as variáveis são independentes; e H_1 - as variáveis estão associadas (são dependentes). O Teste G é semelhante ao do qui-quadrado, podendo ser aplicado para uma amostra, em testes de aderência, ou para duas amostras, em teste de independência. Os valores esperados também são calculados do mesmo modo, mas podem ser menores que 5. Sendo assim, o P-valor ≥ 0.05 aceita H_0 (teste não significativo/não significativo) e o P-valor < 0.05 rejeita H_0 (teste significativo/significativo),

Dessa forma, o P-valor de 0.20 entre as variáveis indica que elas são independentes/teste não significativo. Isso pode ser confirmado pois a adesão à terapêutica no início do tratamento não interfere na classificação da hipertensão, 84.5% são aderentes e ainda sim destes 33.6% estão classificados como HAS III e 34% são HAS II, ou seja, mesmo aderindo ainda apresentam níveis pressóricos muito elevados.

Tabela 8 - Adesão ao tratamento (depois) versus socioeconômico e Teste G Não-Paramétrico para os pacientes.

Características	Categorias	Hipertensão Aterial Resistente(depois)						Total	%	Teste Qui-Quadrado	P-valor	Regra
		HAS I	%	HAS II	%	HAS III	%					
Adesão ao Tratamento	Sim	118	49.6%	59	24.8%	24	10.1%	201	84.5%	16.00	0.001	Significante
	Não	11	4.6%	13	5.5%	13	5.5%	37	15.5%			

Por outro lado, na tabela 8 é possível verificar a comparação da variável adesão ao tratamento com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham depois, ou seja, ao término do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis também foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas, cujas hipóteses testadas são: H_0 - as variáveis são independentes; e H_1 - as variáveis estão associadas (são dependentes).

Sendo assim, o P-valor de 0.001 entre as variáveis indica que elas são dependentes/teste significativo. Isso pode ser confirmado pois a adesão à terapêutica no término do tratamento interferiu de maneira significativa na classificação da hipertensão, 84.5% são aderentes e destes 49.6% agora são classificados como hipertensos estágio I apresentam melhores níveis pressóricos, e apenas 10.1% são hipertensos estágio 3.

Durante o estudo clínico ReHOT, maior estudo brasileiro sobre hipertensão arterial resistente, realizado em 2014, 80% dos pacientes apresentaram controle pressórico e adesão ao tratamento. Após 6 meses, Jesus et al realizou um estudo transversal no qual analisou uma coorte de hipertensos participantes do ensaio clínico ReHOT. Do total de 96 pacientes reavaliados, apenas 52,1% foram identificados como tendo HAS controlada através da avaliação da MAPA e 31,3% apresentaram adesão pelo questionário Morisky Medication Adherence Scale (MMAS). Nesse sentido, tais dados corroboram, que a não adesão ao tratamento infere em um aumento dos níveis pressóricos e piora da classificação da hipertensão resistente.

O número de medicamentos e a HAS resistente (HAR) tiveram uma relação significativa com o controle da PA medida por MAPA ($p = 0,009$ e $p = 0,001$, respectivamente). Ademais, a escolaridade apresentou tendência a ser um fator determinante de falta de adesão ($p = 0,05$). Tal variável não foi analisada no presente trabalho, sendo um fator que pode ser determinante também para a não adesão dos pacientes do HUIBB.

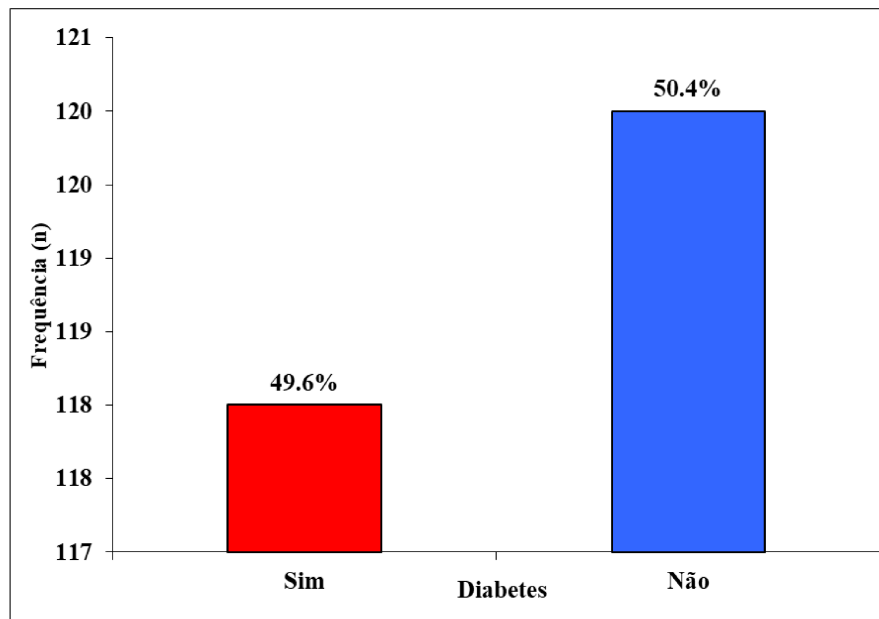
Ainda no estudo de Jesus et al, a HAR teve relação significativa com o grupo sem controle e sem adesão, apresentando p-valor de $p = 0,012$, semelhante ao que foi encontrado neste trabalho.

4.6. Hipertensão arterial resistente e comorbidades associadas

4.6.1. Hipertensão arterial resistente e diabetes

A diabetes é uma condição de saúde globalmente relevante, com sua prevalência aumentando progressivamente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2019, aproximadamente 9,3% da população adulta mundial, o que corresponde a cerca de 463 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos, estava vivendo com diabetes. No contexto brasileiro, a situação não é diferente. O Brasil também enfrenta um aumento na prevalência da diabetes, sendo um dos países com uma das maiores populações de pessoas diabéticas no mundo. Além disso, a interseção entre diabetes e hipertensão é um ponto crítico de atenção. Estima-se que uma parcela significativa da população brasileira seja afetada por ambas as condições, com números que indicam que mais de 25% dos adultos brasileiros possuem hipertensão, e, dentre eles, uma proporção considerável também tem diabetes.

Nesse estudo observou-se que dentre os 238 pacientes com hipertensão arterial resistente atendidos no ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) 120 (50,4%) são diabéticos e 118 (49,6%) não são (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Frequência pacientes diabéticos com hipertensão resistente no HUIBB

Segundo Armario (2015) em contraste com as informações obtidas da população em geral ou de indivíduos hipertensos, tem sido constatado que a incidência de Hipertensão Arterial Resistente (RH) é mais proeminente entre aqueles que sofrem de diabetes tipo 2. Adicionalmente, é notável que pessoas que enfrentam o desafio da hipertensão resistente também exibem uma taxa mais alta de prevalência de diabetes quando comparadas àqueles pacientes que conseguem manter sua pressão arterial sob controle por meio do uso de três medicamentos ou menos.

No presente estudo houve uma equivalência entre indivíduos diabéticos e não diabéticos. Além disso, ao analisarmos as médias da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) antes e depois do tratamento é possível perceber que pacientes que não eram diabéticos apresentaram níveis pressóricos mais elevados antes do tratamento. (Tabela 10) E, ao se observar a média pressão arterial sistólica depois do tratamento, praticamente não houve diferença entre os dois grupos.

Tabela 9 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes diabéticos

Medidas	PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)
Média	168.8	91.3	155.6	83.9
Devio Padrão	21.6	12.2	14.7	11.6
Mínimo	130.0	60.0	130.0	57.0
Máximo	220.0	130.0	204.0	116.0
Percentiles	25%	150.0	83.0	140.0
	50%	170.0	90.0	156.0
	75%	181.3	100.0	164.0

a. DIABETES = Sim

Tabela 10 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes não diabéticos.

Medidas	PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)
Média	170.4	96.5	156.4	89.5
Kurtosi	19.9	13.0	20.4	11.1
Mínimo	130.0	74.0	120.0	70.0
Máximo	240.0	150.0	240.0	130.0
Percentiles	25%	160.0	90.0	140.0
	50%	170.0	98.5	150.0
	75%	180.0	100.0	170.0

a. DIABETES = Não

Na tabela 1 é possível verificar a comparação da variável diabetes com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham no início do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis também foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas, cujas hipóteses testadas são: H_0 - as variáveis são independentes; e H_1 - as variáveis estão associadas (são dependentes). Sendo assim, o P-valor de 0.41 entre as variáveis indica que elas são independentes/teste não significativo.

Por outro lado, na tabela 2 é possível verificar a comparação da variável diabetes com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham ao término do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis também foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas. O P-valor obtido de 0.05 entre as variáveis indica que elas são dependentes/teste significativo, ou seja, existe uma correlação entre os níveis pressóricos após o tratamento e o fato do

paciente ser diabético.

Segundo Jia G (2021) a resistência à insulina e o diabetes mellitus não somente configuram anormalidades metabólicas, mas também concomitantemente predispõe à hipertensão arterial, arteriosclerose e patologias cardiovasculares associadas. Enquanto isso, a arteriosclerose exacerbada e a resposta vasodilatadora comprometida, por sua vez, contribuem para a exacerbção da resistência à insulina e a instauração do estado diabético. Mecanismos moleculares subjacentes à hipertensão arterial no contexto do diabetes incluem a ativação inadequada do eixo renina-angiotensina-aldosterona, bem como do sistema nervoso simpático, disfunção mitocondrial, aumento proeminente do estresse oxidativo e instauração de um estado inflamatório sistêmico.

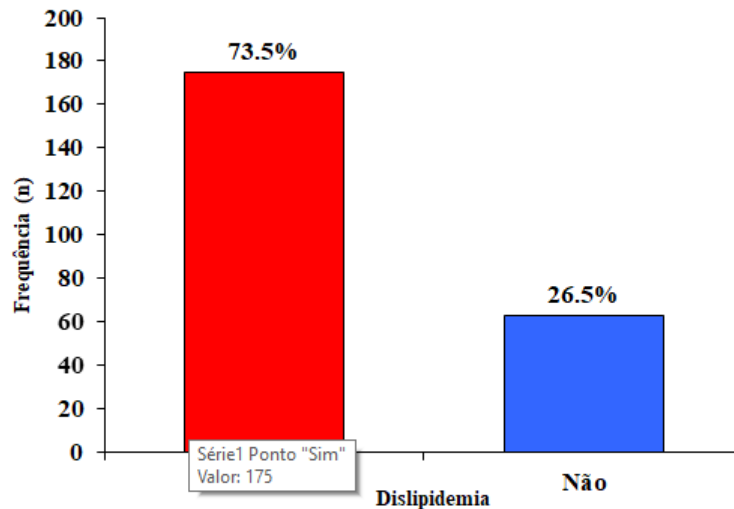
Com relação ao risco cardiovascular, pessoas com diabetes (DM) são consideradas de alto risco, mesmo na fase de pré-hipertensão, independentemente da presença de fatores de risco, lesões de órgão-alvo, doença renal do diabetes (DRD) estágio 3 ou doença cardiovascular (DCV).

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial 2020 a meta almejada para diabéticos é uma pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg. Pois evidências de estudos clínicos randomizados, metanálises e estudos observacionais em diabéticos com hipertensão indicam que manter a pressão arterial sistólica (PAS) entre 130-139 mmHg, especialmente próxima a 130 mmHg, oferece efetiva proteção contra complicações cardiovasculares e renais. A pressão arterial diastólica (PAD) pode ser mantida entre 70-79 mmHg sem riscos. No entanto, não está claro se reduzir a PAS para menos de 130 mmHg proporciona maior proteção cardiovascular e renal, por isso deve-se evitar que a PAS fique abaixo de 120 mmHg é recomendado.

4.6.2. Hipertensão arterial resistente e dislipidemia

A dislipidemia é reflexo de alterações no metabolismo dos lipídeos que repercutem nos níveis séricos das lipoproteínas. Sendo assim, qualquer anormalidade no perfil lipídico é considerada uma dislipidemia, o que inclui lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) \geq 160mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) $<$ 40 mg/dL, colesterol total (CT) \geq 200 mg/dL e triglicerídeos (TG) \geq 150 mg/dL, estando tais alterações das concentrações plasmáticas lipídicas associadas a fatores genéticos, hábitos alimentares, uso de medicamentos, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo, entre outros. (SANTOS et al, 2022)

Neste estudo, dentre os pacientes com hipertensão resistente houve uma prevalência de 175 (73,5%) pacientes com dislipidemia e 63 (26,5%) pacientes sem este diagnóstico (Gráfico 10). Essa informação foi obtida através da análise dos prontuários dos pacientes.

Gráfico 10 - Frequência de pacientes com dislipidemia e hipertensão resistente no HUIBB.

Comparando-se com outros dados da literatura, a prevalência total encontrada de dislipidemia (73,5%) foi mais elevada em relação ao estudo de Souza et al. em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, onde verificaram uma prevalência de 24,2% de dislipidemia na população e, ao estudo de Fernandes et al., desenvolvido em oito cidades do estado de São Paulo que observou um percentual 12,2%. A prevalência de dislipidemia dos pacientes atendidos no HUIBB esteve mais próxima da encontrada por Moraes et al. (61,9%) em estudo desenvolvido em Ribeirão Preto, São Paulo, assim como na pesquisa desenvolvida por Garcez et al. na população de São Paulo, onde a frequência encontrada foi de 60,3% entre adultos. Essas diferenças nas prevalências entre os estudos podem ser atribuídas aos pontos de corte distintos utilizados na época das investigações, à idade dos grupos avaliados, assim como ao nível socioeconômico. Além disso, a forma de obtenção do diagnóstico de dislipidemia (autorreferida ou testada) também pode ter interferido nos resultados.

Tabela 11 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes dislipidêmicos.

Medidas	PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)	
Média	170.9	93.3	155.5	85.4	
Desvio Padrão	20.8	12.1	16.5	11.5	
Mínimo	130.0	67.0	120.0	57.0	
Máximo	240.0	150.0	240.0	120.0	
Percentiles	25%	160.0	85.0	140.0	80.0
	50%	170.0	90.0	150.0	89.0
	75%	180.0	100.0	163.0	90.0

a. DISLIPIDEMIA = Sim

Tabela 12 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes não dislipidêmicos.

Medidas		PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)
Média		166.0	95.7	157.5	90.3
Kurtosi		20.1	14.8	21.0	11.4
Mínimo		130.0	60.0	120.0	70.0
Máximo		210.0	140.0	220.0	130.0
Percentiles	25%	150.0	88.0	140.0	80.0
	50%	160.0	90.0	150.0	90.0
	75%	180.0	100.0	170.0	98.0

a. DISLIPIDEMIA = Não

Na tabela 11 e 12 é possível comparar os valores da média e dos percentis 25%, 50% e 75% da população analisada em relação a PAS e a PAD antes e depois do tratamento em pacientes dislipidemicos e pacientes que não possuíam dislipidemia. Ao se analisar ambas as tabelas é possível perceber que os pacientes com dislipidemia apresentaram níveis mais elevados de PAS antes do tratamento. Contudo, após o tratamento a média da PAS entre os dois grupos ficou próxima, sendo 157 mmHg em pacientes não dislipidêmicos e 155 mmHg em pacientes com dislipidemia.

No estudo de Macedo et al em 2020, encontrou-se nos pacientes com hipertensão resistente uma alta prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular: 34,2% dos indivíduos apresentaram *diabetes mellitus*, 69,4% dislipidemia, 36,1% obesidade, 38,3% história de tabagismo e 61% risco moderado/alto risco para eventos cardiovasculares. Além disso, o grupo com hipertensão resistente apresentou maior proporção de indivíduos com idade até 60 anos, dislipidemia e história de AVC, e assim como neste estudo médias mais altas de PA. Nesse sentido, a dislipidemia e sua associação íntima com a aterosclerose também podem contribuir negativamente para o prognóstico de pacientes com hipertensão resistente e precisam ser melhor avaliadas em outros estudos.

Na tabela 1 é possível verificar a comparação da variável dislipidemia com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham no início do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis também foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas, cujas hipóteses testadas são: H_0 - as variáveis são independentes; e H_1 - as variáveis estão associadas (são dependentes). Sendo assim, o P-valor de 0.05 entre as variáveis indica que elas são dependentes/teste significativo.

Por outro lado, na tabela 2 é possível verificar a comparação da variável diabetes com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham ao término do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis também foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas. O P-valor obtido de 0.42 entre as variáveis indica que elas são independentes/teste não significativo, ou seja, não existiu uma correlação estatística entre os níveis pressóricos após o tratamento e o fato do paciente ter dislipidemia.

Uma hipótese para essa diferença seria a de que o paciente ao tratar a hipertensão arterial provavelmente também está tratando a dislipidemia com medicações específicas. Dessa forma, os níveis pressóricos após o tratamento estiverem menores para ambos os grupos, sem guardar relação com o fato do paciente ter ou não dislipidemia.

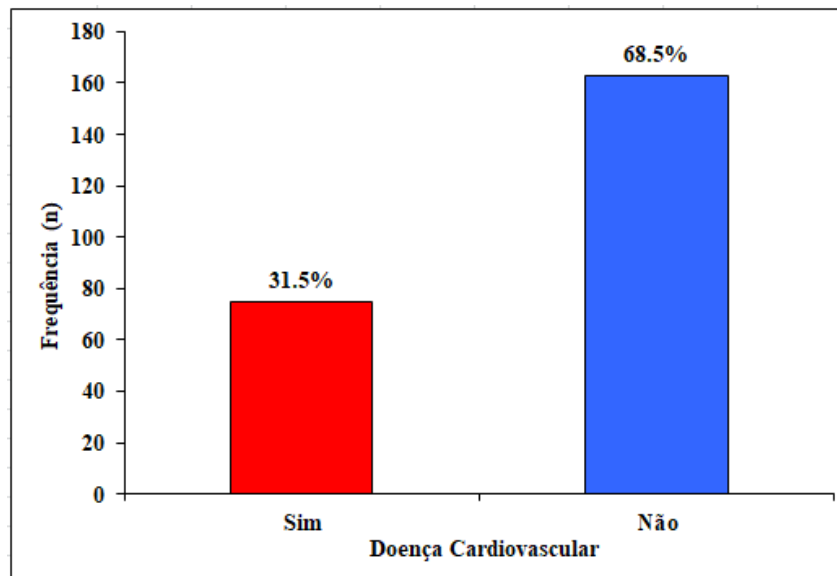
Na tabela 4 verificou-se que, existe uma correlação positiva entre dislipidemia e: valores de PAD depois do tratamento (p-valor=0.018 e R=0.15), sexo (p-valor=0.037 e R=0.13) e diabetes (p-valor=0.001 e R=0.21). Igualmente, no estudo de La Sierra et al, quando comparados aos pacientes controlados, aqueles com hipertensão resistente apresentavam com maior frequência diabetes e dislipidemia.

4.6.3. Hipertensão arterial resistente e doenças cardiovasculares

A hipertensão arterial é um fator de risco muito importante para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV), que estão entre as principais causas de morte no mundo. (GAKIDOU et al, 2017) Em particular, a Hipertensão Resistente predispõe os indivíduos a um maior risco de DCV.

No âmbito desse estudo, dentre os pacientes com hipertensão resistente houve uma prevalência de 75 (31,5%) pacientes com doenças cardiovasculares e 163 (68,5%) pacientes sem este diagnóstico (Gráfico 11). Essa informação foi obtida através da análise dos prontuários dos pacientes.

Gráfico 11 - Frequência de pacientes com doenças cardiovasculares e hipertensão resistente no HUIBB.



Isso é comparável aos achados do estudo de Daugherty et al, que acompanhou mais de 200.000 pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva, dos quais 0,7/100 pacientes/ano desenvolveram hipertensão resistente. Além disso, este estudo demonstrou que o risco de eventos cardiovasculares foi 47% maior nos pacientes resistentes do que nos demais pacientes durante um seguimento médio de mais de 3 anos. (DAUGHERTY et al, 2012)

O acompanhamento dos pacientes com hipertensão resistente do HUIBB foi feito através dos prontuários eletrônicos, sendo necessário um tempo maior de acompanhamento para que fosse possível observar a ocorrência de mais eventos cardiovasculares nestes pacientes.

Tabela 13 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes com doenças cardiovasculares.

Medidas	PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)	
Média	167.5	93.0	157.5	86.0	
Desvio Padrão	18.3	12.3	17.5	11.5	
Mínimo	130.0	67.0	137.0	58.0	
Máximo	200.0	130.0	204.0	116.0	
Percentiles	25%	150.0	85.0	140.0	80.0
	50%	166.0	90.0	155.0	85.0
	75%	180.0	100.0	165.0	94.0

a. DOENÇA CARDIOVASCULAR = Sim

Tabela 14 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes sem doenças cardiovasculares.

Medidas		PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)
Média		170.6	94.3	155.3	87.1
Kurtosi		21.7	13.1	17.9	11.8
Minimo		130.0	60.0	120.0	57.0
Máximo		240.0	150.0	240.0	130.0
Percentiles	25%	160.0	87.0	140.0	80.0
	50%	170.0	90.0	150.0	90.0
	75%	181.0	100.0	161.0	90.0

a. DOENÇA CARDIOVASCULAR = Não

Nas tabelas 13 e 14 é possível comparar os valores da média e dos percentis 25%, 50% e 75% da população analisada em relação a PAS e a PAD antes e depois do tratamento em pacientes com e sem doenças cardiovasculares. Ao se analisar o percentil 75% de antes do tratamento é possível perceber que tanto os pacientes com doenças cardiovasculares quanto aqueles que não apresentavam DCV apresentaram níveis de PAS e PAD bem próximos, PA 180x100 mmHg e PA 181x100 mmHg respectivamente. Contudo, após o tratamento, a média da PAS entre o grupo de pacientes com doenças cardiovasculares foi maior (PAS 157 mmHg), se comparada a média da PAS do grupo sem doenças cardiovasculares (PAS 155.3 mmHg) .

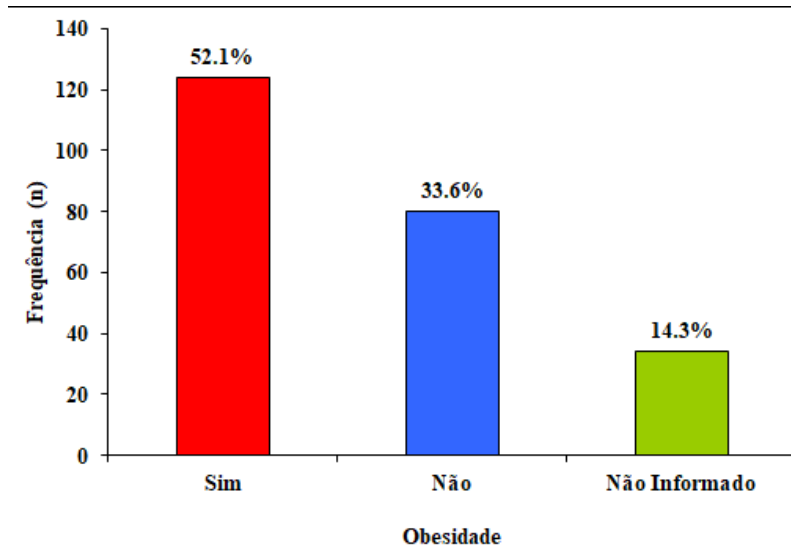
Dessa maneira, é possível concluir que neste estudo a doença cardiovascular não teve relação com níveis mais elevados de pressão arterial nos pacientes com hipertensão resistente. O que não significa que esse grupo de hipertensos resistentes com doença cardiovascular não estejam sob maior risco de morbimortalidade. Pois segundo Barroso et al a hipertensão está associada a 45% das mortes cardiovasculares, estando relacionada a condições como doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca (IC), além de estar presente em 51,0% das mortes por doença cerebrovascular (DCbV). É relevante salientar que a hipertensão arterial, em grande parte, leva a óbitos devido às lesões que provoca em órgãos-alvo.

4.6.4. Hipertensão arterial resistente e obesidade

A obesidade é uma comorbidade comum em pacientes com hipertensão resistente, e estima-se que aproximadamente 8% das pessoas com hipertensão resistente sejam obesas (HADDADIN et al, 2019). No cenário deste estudo, a prevalência foi maior, dentre os pacientes com hipertensão resistente 124 (52,1%) tinham obesidade, 80 (33,6%) eram eutróficos e 34 (14,3%) não tinham IMC informado em prontuário (Gráfico 12). Essa

informação foi obtida através da análise dos prontuários eletrônicos dos pacientes, sendo aceito para classificar o paciente como obeso tanto a medida do IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ quanto a circunferência abdominal $>88 \text{ cm}$ em mulheres e $>102 \text{ cm}$ em homens.

Gráfico 12 - Frequência de pacientes com obesidade e hipertensão resistente no HUIBB.



Segundo Barroso et al parece haver uma relação direta, contínua e quase linear entre o excesso de peso (sobrepeso/obesidade) e os níveis de PA. Nesse sentido, é de suma importância que os profissionais de saúde sejam treinados para realizar adequadamente a medida da circunferência abdominal (CA) e massa corpórea (IMC) pois tais medidas são fundamentais para prever morbidade e risco de morte. Contudo, como podemos observar neste trabalho pelo número de pacientes sem dados de IMC (14,3%), muitas vezes não são rotineiramente aferidas na prática clínica.

A obesidade pode induzir modificações na estrutura e função dos vasos sanguíneos, promover resistência à insulina e inflamação, e resultar em retenção aumentada de sódio, representando desafios para alcançar um controle eficaz da pressão arterial (LANDSBERG et al, 2013). Para Davy et al obesidade está associada ao aumento da rigidez arterial, redução da complacência arterial e função endotelial comprometida, todos os quais podem contribuir para o aumento da pressão arterial. Além disso, pode levar ao acúmulo de gordura nas paredes dos vasos sanguíneos, o que pode promover inflamação e estresse oxidativo e ainda prejudicar a função vascular (IANTORNO et al, 2014). Dessa maneira, nos pacientes com hipertensão resistente o controle da obesidade se torna imperioso.

Tabela 15 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes com obesidade.

Medidas		PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)
Média		172.5	94.1	155.5	85.2
Devio Padrão		18.6	13.6	15.7	12.2
Mínimo		140.0	67.0	130.0	57.0
Máximo		240.0	150.0	204.0	130.0
Percentiles	25%	160.0	85.0	140.0	79.3
	50%	170.0	90.0	152.0	89.5
	75%	180.0	100.0	161.0	90.0

a. OBESIDADE = Sim

Tabela 16 - Medidas da PAS E PAD antes e depois do tratamento nos pacientes sem obesidade.

Medidas		PAS(Antes)	PAD(Antes)	PAS(Depois)	PAD(Depois)
Média		166.0	94.6	158.0	89.6
Kurtosi		22.0	12.8	19.6	11.5
Mínimo		130.0	60.0	120.0	68.0
Máximo		220.0	130.0	220.0	129.0
Percentiles	25%	150.0	88.0	140.0	80.0
	50%	160.0	90.0	155.0	90.0
	75%	180.0	100.0	170.0	98.8

a. OBESIDADE = Não

Nas tabelas 15 e 16 é possível comparar os valores da média e dos percentis 25%, 50% e 75% da população analisada em relação a PAS e a PAD, antes e depois do tratamento, em pacientes obesos e eutróficos. É possível observar que os pacientes com obesidade apresentaram média de PAS maior (172 mmHg) em comparação com pacientes que não eram obesos (166 mmHg). Além disso, nos percentil 50% que representa a média de 50% dos pacientes os obesos também apresentaram níveis pressóricos mais elevados.

Entretanto, na análise pressórica realizada após o tratamento, os pacientes obesos obtiveram melhores resultados, apresentando média de PAS de 155 mmHg e PAD de 85.2 mmHg. Enquanto que pacientes eutróficos apresentaram uma média de PAS de 158 mmHg e PAD de 89.6 mmHg. Uma hipótese para essa inversão de grupo com pior controle pressórico seja a de que pacientes obesos ao iniciarem tratamento geralmente são orientados a fazer mudanças no estilo de vida e na dieta, contribuindo assim para que tenham, ainda que com

uma diferença mínima, melhores resultados.

Na tabela 1 é possível verificar a comparação da variável obesidade com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham antes, ou seja, no início do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas, cujas hipóteses testadas são: H_0 - as variáveis são independentes; e H_1 - as variáveis estão associadas (são dependentes). Sendo assim, o P-valor ≥ 0.05 aceita H_0 (teste não significativo/não significativo) e o P-valor < 0.05 rejeita H_0 (teste significativo/significativo),

Dessa forma, o P-valor de 0.02 entre as variáveis indica que elas são dependentes/teste significativo. Isso pode ser confirmado pois a presença de obesidade no início do tratamento não interferiu na classificação da hipertensão. Dos pacientes classificados como HAS III no início do tratamento, 21.8% eram obesos, 13.4% eram eutróficos e 4.2% eram classificados como não informados. Ademais, entre os pacientes classificados com HAS II 23.9% estavam acima do peso enquanto que 8.8% eram eutróficos, o que confirma essa relação entre a presença de obesidade e níveis mais alterados de PA.

Por outro lado, na tabela 2 é possível verificar a comparação da variável obesidade com a variável de classificação da hipertensão arterial resistente que os pacientes tinham depois, ou seja, ao término do tratamento (HAS I, HAS II ou HAS III). As variáveis também foram submetidas ao teste alternativo chamado de Teste G, para verificar a dependência ou associação entre elas, cujas hipóteses testadas são: H_0 - as variáveis são independentes; e H_1 - as variáveis estão associadas (são dependentes).

Sendo assim, o P-valor de 0.22 entre as variáveis indica que elas são independentes/teste não significativo. Dos pacientes classificados como HAS III ao término do tratamento, 7.1% eram obesos e um valor igual (7.1%) eram eutróficos, enquanto que 1.3%% eram classificados como não informados. Ademais, entre os pacientes classificados com HAS II, agora 16% estavam acima do peso enquanto que 10.9% eram eutróficos, o que mostra que no final do tratamento ambos os grupos estavam com valores pressóricos bem próximos.

A tabela 3 demonstra o teste T de correlação entre todas as variáveis deste estudo. O teste t para o Coeficiente de Correlação Linear de Pearson (r) é uma medida que varia de -1 a +1. O coeficiente fornece informação do tipo de associação das variáveis através do sinal: Se r

for positivo, existe uma relação direta entre as variáveis (valores altos de uma variável correspondem a valores altos de outra variável). Por outro lado, se r for negativo, existe uma relação inversa entre as variáveis (valores altos de uma variável correspondem a valores baixos de outra variável) e se r for nulo ou aproximadamente nulo, significa que não existe correlação linear. Existem duas hipóteses básicas: $H_0: \rho = 0$ (não existe correlação entre as variáveis) e $H_1: \rho \neq 0$ (existe correlação significativa/significante). A regra de decisão se dá através do P-valor, sendo o P-valor ≥ 0.05 aceita H_0 de que não existe correlação entre as variáveis, o P-valor < 0.05 rejeita a H_0 confirmando então que existe correlação entre as variáveis.

Ao se analisar especificamente a variável obesidade pode-se observar que ela apresentou correlação significativa com as variáveis de classificação da HAS antes do tratamento, sexo, doença cardiovascular e dislipidemia.

Igualmente, o estudo transversal de Holecki et al com 5.065 pacientes com hipertensão constatou que a obesidade estava independentemente associada à presença de hipertensão resistente. Pacientes com obesidade visceral podem receber diagnóstico excessivo de hipertensão resistente devido a subtratamento, subutilização de diuréticos em esquemas de tratamento com múltiplos medicamentos e o "efeito do jaleco branco" sendo fatores de contribuição comuns (Holecki et al, 2012). Segundo Blumenthal et al a perda de peso é uma estratégia fundamental para reduzir a pressão arterial em indivíduos obesos e pode melhorar a estrutura e função vascular, reduzir a inflamação e melhorar a sensibilidade à insulina, o que foi possível perceber neste estudo pois os pacientes obesos do HUIBB tinham níveis pressóricos mais elevados em comparação com pacientes eutróficos no início do tratamento e obtiveram melhores resultados na PA depois.

Segundo Appel et al, intervenções de estilo de vida que promovem a perda de peso, como programas de dieta e exercício, podem ser eficazes na redução da pressão arterial e na melhoria dos resultados cardiovasculares em indivíduos obesos com hipertensão.

5. CONCLUSÃO

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) assume um papel de destaque tanto no cenário global quanto no âmbito nacional de saúde pública. Considerando que a prevalência da HAR na população hipertensa é de 11,7% no Brasil, segundo o estudo ReHOT, a complexidade dessa condição é inegável.

Portanto, este estudo visou analisar o perfil dos pacientes com HAR no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), investigando suas principais comorbidades, o manejo terapêutico empregado e a eficácia das intervenções, incluindo possíveis reduções na classificação de hipertensão após o tratamento. Ao examinar essas questões norteadoras, buscamos contribuir para o avanço do conhecimento e aprimoramento das práticas clínicas relacionadas à HAR, resultando em melhores resultados de saúde e qualidade de vida para os pacientes.

No que tange ao perfil do paciente com hipertensão resistente no Hospital Barros Barreto, pode-se afirmar que se trata de um paciente majoritariamente do sexo feminino, idoso, dislipidêmico e obeso, que mantém a hipertensão resistente apesar da elevada taxa de adesão ao tratamento.

O manejo terapêutico dos pacientes do HUJBB foi eficiente para diminuir os níveis pressóricos dos pacientes, ainda que estes ainda estejam classificados como hipertensos resistentes. Em relação à aderência ao tratamento, a grande maioria (84,5%) dos pacientes deste estudo aderiram às medicações prescritas. Esta variável ao ser submetida ao Teste G de associação apresentou p-valor de 0.001 indicando que é dependente ao níveis pressóricos após o tratamento. Além disso, a adesão terapêutica no término do tratamento interferiu de maneira significativa na classificação da hipertensão, 84.5% são aderentes e destes 49.6% agora são classificados como hipertensos estágio I apresentam melhores níveis pressóricos, e apenas 10.1% são hipertensos estágio 3.

Dessa maneira, a influência da adesão é evidente não apenas na melhoria dos níveis pressóricos, mas também na classificação da hipertensão, com a maioria dos pacientes aderentes agora enquadrados em estágios menos severos da condição.

No que diz respeito às combinações de medicamentos anti-hipertensivos frequentemente utilizados no tratamento, foi observado que a prescrição de uma tríade

composta por bloqueadores do receptor de angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos tiazídicos foi aplicada em 64 pacientes. Em segundo lugar, a combinação desses três medicamentos juntamente com betabloqueadores foi administrada a 50 pacientes. Por último, 37 pacientes receberam tratamento com a tríade formada por bloqueadores do receptor de angiotensina, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores.

Dentre as comorbidades analisadas neste estudo, a dislipidemia e a obesidade demonstraram ter associação significativa com os valores pressóricos antes do tratamento. Por outro lado, com relação aos valores pressóricos após o tratamento, apenas a diabetes e a adesão terapêutica mostraram significância estatística.

Nesse sentido, a compreensão do panorama da hipertensão arterial resistente no Hospital Universitário João de Barros Barreto é crucial para a adoção de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento.

Assim, o conhecimento adquirido por meio desse estudo não apenas contribui para um melhor entendimento da hipertensão resistente, mas também serve como base para direcionar estratégias futuras de tratamento e prevenção, visando não apenas à redução da pressão arterial, mas também à melhoria da qualidade de vida e à mitigação das cargas das doenças cardiovasculares nos sistemas de saúde.

REFERÊNCIAS

ABEGAZ, T. M. et al. **Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis.** *Medicine (Baltimore)*, v. 96, n. 4, p. e5641, jan. 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000005641. PMID: 28121920; PMCID: PMC5287944.

ARMARIO, P. et al. **Resistant Hypertension in Diabetes Mellitus.** *J Endocrinol Diab*, v. 2, n. 3, p. 5, 2015. DOI: 10.15226/2374-6890/2/3/00124.

APPEL, L. J., et al. **Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial.** *JAMA*, 289(16), 2083-2093, 2013.

BACHINSKY, Alexandra PA-C et al. **Understanding resistant hypertension.** *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, v. 34, n. 12, p. 15-20, dezembro 2021. DOI: 10.1097/01.JAA.0000800232.29507.22.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 516-658, 2021.

CALHOUN, David A. et al. **Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research.** *Hypertension*, v. 51, n. 6, p. 1403-1419, 2008.

CHAMPANERIA, M. K.; PATEL, R. S.; OROSZI, T. L. **When blood pressure refuses to budge: exploring the complexity of resistant hypertension.** *Front Cardiovasc Med*, v. 10, p. 1211199, 21 jun. 2023. doi: 10.3389/fcvm.2023.1211199.

CHIA, R., PANDEY, A., VONGPATANASIN, W. **Resistant hypertension: definindo o escopo do problema.** *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 63, n. 1, p. 46-50, jan./fev. 2020. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.12.006.

COHEN, Jordana B. **"Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss."** *Current Cardiology Reports*, v. 19, p. 98-, 2017. doi: 10.1007/S11886-017-0912-4.

CUSPIDI C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. **Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview.** J Am Soc Hypertens, 2010;4(6):319-24.

DA COSTA PM, Cortez AF, de Souza F, Mares GS, Dos Santos BDM, Muxfeldt ES. **Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study.** J Hum Hypertens.

DAUGHERTY, S. L. et al.. **Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients.** Circulation, 125(13), 1635-1642, 2012. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.

Davy, K. P., & Hall, J. E.. **Obesity and hypertension: two epidemics or one?** American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 286(5), R803-R813, 2014. doi.org/10.1152/ajpregu.00707.2003.

DECHEND, Ralf. **"JS ish-esh-3 resistant hypertension - a growing challenge."** Journal of Hypertension, v. 34, 2016. doi: 10.1097/01.HJH.0000500422.87914.B9.

DE LA SIERRA, A. et al. **Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with tHARee or less drugs.** Journal of Hypertension, v. 30, n. 6, p. 1211-1216, 2012. doi:10.1097/HJH.0b013e328353634e.

ERSOY, Canan; ERSOY, Alparslan. **"Obesity and Hypertension."** Turkish Journal of Internal Medicine, v. 1, p. 6-14, 2019. doi: 10.46310/TJIM.634597.

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.

Fernandes RA, CHARistofaro DGD, Casonatto J, Codogno JS, Rodrigues EQ, Cardoso ML, Kawaguti SS, Zanesco A. **Prevalence of Dyslipidemia in Individuals Physically Active During Childhood, Adolescence and Adult Age.** Arq Bras Cardiol 2011; 97(4):317-323.

Gakidou, E., et al. **Avaliação de risco comparativa global, regional e nacional de 84 riscos ou grupos de riscos comportamentais, ambientais e ocupacionais e metabólicos, 1990–2017: uma análise sistemática para o estudo da carga global de doenças 2017.** *The Lancet*, 390, 1345-1422.

Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli MM, Marchioni DML, Fisberg RM. **Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo.** *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(6):476-484.

Gijón-Conde, T., Graciani, A., & Banegas, J. R. (2014). **Demografia e características clínicas da hipertensão resistente.** *Revista Brasileira de Hipertensão*, 21(1), 10-15.

Gomes LC, Faria ER. **Hypertension prevalence in urban and rural areas.** *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(4):370-376.

Halperin, R. O., Sesso, H. D., Ma, J., Buring, J. E., & Stampfer, M. J. (2006). **Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men.** *Hypertension*, 47(1), 45-50.

Hall, John E. **Mechanisms of Abnormal Renal Sodium Handling in Hypertension.** *American Journal of Hypertension*, v. 18, n. 2 Pt 2, p. 213S-20S, 2005.

JAMES, Philip A. **Resistant hypertension.** *JAMA*, v. 319, n. 20, p. 2104-2105, 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.1919.

Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. **Prevalence and associated factors of resistant hypertension in a large sample of hypertensive patients from a developing country.** *Hypertension*, 47, 195-201, 2006. doi: 10.1161/01.HYP.0000198545.88622.f3.

Muxfeldt, E. S. et al. **Prognostic Value of Cardiac Autonomic Dysfunction in Resistant Hypertension.** *Hypertension*, v. 59, n. 5, p. 942-948, 2012.

Muxfeldt, E. S. et al. **Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study.** *J Hum Hypertens*.

NISHIZAKI, Akiko et al. **Management of Resistant Hypertension: Current Status and Future Directions.** Hypertension Research, v. 43, n. 6, p. 389-398, jun. 2020. DOI: 10.1038/s41440-019-0356-3.

Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., Weber, M. A. (2018). **Hypertension.** Nature Reviews Disease Primers, 4(1), 18014.

PALENCIA, Jenny Lisette. **Factores asociados con la hipertensión arterial no controlada en una población adulta mayor en Perú.** Revista Peruana de Epidemiología, v. 19, n. 1, p. 39-46, 2015.

SIMÃO AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM et al. **I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular.** Arq Bras Cardiol 2013; 101(6Supl.2):1-63.

STERN, Lewis; SALLES, Gil F. **Resistant Hypertension.** J Clin Hypertens (Greenwich), v. 18, n. 10, p. 923-927, outubro 2016. DOI: 10.1111/jch.12895.

TROISE, C. **Study Shows Shift Work and Long Hours Increase the Risk of Hypertension.** Hypertension, v. 44, n. 5, p. e59-e59, 2004. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149106.48557.ea.

VONGPATANASIN, W.; SAFAR, M. E. **Vascular Aging and Hypertension: Implications for the Clinical Application of Central Blood Pressure.** Hypertension, v. 60, n. 3, p. 508-513, 2012. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193716.

ANEXOS

ANEXO A- TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)



COMPLEXO HOSPITALAR UFPA-EBSEH
UNIDADE JOÃO DE BARROS BARRETO E BETTINA FERRO DE SOUZA

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Nós, pesquisadores abaixo relacionados envolvidos no projeto de pesquisa “Manejo de pacientes com hipertensão resistente no hospital universitário João de Barros Barreto”, assinaremos esse TCUD para a salvaguarda dos direitos dos participantes de pesquisa devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes do estudo.

As informações necessárias ao estudo estão contidas no sistema de informações AGHU, nos arquivos do Hospital Universitário João de Barros Barreto, e se referem a prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de cardiologia, no período de 01/01/2021 a 31/12/2022.

Comprometemos-nos em manter a confidencialidade sobre os dados coletados, como estabelecido na Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, e ao publicar os resultados da pesquisa, manteremos o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados.

Comprometemos-nos a codificar os dados de identificação do participante ao coletar os dados para nosso instrumento de coleta de dados, para aumentar a confidencialidade e assegurar o anonimato do participante.

Declaramos, ainda, estar cientes de que é nossa responsabilidade a integridade das informações e a privacidade dos participantes da pesquisa. Também nos comprometemos que os dados coletados não serão repassados a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa abaixo relacionada.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Rubricas dos Pesquisadores

Página 1 de 2



COMPLEXO HOSPITALAR UFPA-EBSERH
UNIDADE JOÃO DE BARROS BARRETO E BETTINA FERRO DE SOUZA

Estamos cientes do direito do participante da pesquisa a solicitar indenização por dano causado pela pesquisa (por exemplo a perda do anonimato) nos termos da Resolução CNS nº. 466, de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406, de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Comprometemos-nos, ainda, com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos na pesquisa citada acima aqui, e que somente serão coletados após a sua aprovação do protocolo de pesquisa no Sistema CEP/CONEP.

Belém, 14/06/2023.

Pesquisador	CPF	Assinatura
Eduardo Augusto da Silva Costa	036.671.462-72	<i>Eduardo</i>
Virgínia Alves Magalhães	031.631.372-61	<i>Virgínia Alves Magalhães</i>
Dalila Pinheiro Diniz Tavares	023.125.112-23	<i>Dalila P. Diniz Tavares</i>

DA
Dalila
Virgínia

Rubricas dos Pesquisadores

Página 2 de 2