



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
INSTITUTO KEIZO ASAMI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

RODRIGO BEZERRA

Parâmetros de diálise estão associados à infecção pelo SARS-CoV-2 e ao prognóstico da Covid-19 em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal

Recife
2024

RODRIGO BEZERRA

Parâmetros de diálise estão associados à infecção pelo SARS-CoV-2 e ao prognóstico da Covid-19 em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Instituto Keizo Asami – iLIKA/UFPE, como requisito parcial para a obtenção do título de doutorado.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Orientador: Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior

Recife
2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Bezerra, Rodrigo.

Parâmetros de diálise estão associados à infecção pelo SARS-CoV-2 e ao prognóstico da Covid-19 em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal / Rodrigo Bezerra. - Recife, 2024.
187f.: il.

Tese (Doutorado), Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, 2024.

Orientação: Wilson Nadruz Júnior.

1. COVID-19; 2. Hemodiálise; 3. Insuficiência Renal Crônica.
I. Júnior, Wilson Nadruz. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

CDD 570

RODRIGO BEZERRA

Parâmetros de diálise estão associados à infecção pelo SARS-CoV-2 e ao prognóstico da Covid-19 em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Instituto Keizo Asami – iLIKA/UFPE, como requisito parcial para a obtenção do título de doutorado.

Aprovado em: 26/08/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior (orientador)
Universidade de Campinas – UNICAMP

Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Profa. Dra. Danyelly Bruneska Gondim Martins
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Profa. Dra. Andréa Araujo Brandão
Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

Prof. Dr. Gustavo Fernandes Ferreira
Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora

À minha esposa, **Rossana** por ser minha maior incentivadora, pela paciência e companheirismo. Aos meus filhos, **Arthur** e **Luma** por dar um propósito à minha vida. Aos meus pais, **Cristina** (in memoriam) e **Valfrido** por serem a minha base e meus exemplos. Aos **Pacientes**, que foram e serão a razão pela minha incansável busca pelo conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior, cuja vocação pelo ensino e paixão pela ciência foram os combustíveis essenciais para esta jornada.

Ao Dr. Audes Diógenes Feitosa Magalhães, por me ter introduzido e aberto a porta da comunidade científica.

“O que importa não é aquilo que você olha, mas aquilo que você vê”. (Henry David Thoreau)

RESUMO

A pandemia de Covid-19 afetou devastadoramente os pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio terminal (DRCT). Apesar disso, faltam informações sobre fatores de risco para pior prognóstico nesta população. Este estudo visa avaliar se os parâmetros dialíticos associados à sobrecarga hídrica em pacientes com DRC em hemodiálise (HD) com Covid-19 têm valor prognóstico. Foram avaliadas retrospectivamente características clínicas, pressão arterial (PA) e parâmetros de diálise em pacientes com DRC em HD ambulatorial com (Covid-DRCT) e sem (Sem-Covid-DRCT) Covid-19 de quatro centros de HD brasileiros. Os grupos Covid-DRCT e Sem-Covid-DRCT foram pareados por tamanho da amostra e tempo de calendário. A PA média e os parâmetros de diálise foram calculados nos períodos pré-infecção, infecção aguda e pós-infecção. Os principais desfechos foram hospitalização por Covid-19 e morte por todas as causas. Pacientes com Covid-DRCT (n=107; 54% mulheres; 60,8±17,7 anos) tiveram características semelhantes em comparação com pacientes Sem-Covid-DRCT (n=107; 62% mulheres; 58,4±14,6 anos), exceto por menor frequência de vacinação contra Covid-19, taxa de ultrafiltração e ganho de peso interdialítico na doença aguda, e maior redução no peso pré-diálise de uma semana anterior ao início da doença até a doença aguda. Após 286 [276-591] dias de acompanhamento, houve 18 hospitalizações relacionadas à Covid-19 e 28 mortes entre pacientes com Covid-DRCT e 4 mortes entre os pacientes Sem-Covid-DRCT. Os resultados da análise de regressão logística não ajustada em pacientes com Covid-DRCT mostraram que a hospitalização por Covid-19 foi inversamente associada à taxa de UF no período de doença aguda e diretamente associada à diferença na PA sistólica (PAS) pré-diálise (Δ pré-diálisePAS) de uma semana anterior ao início da doença até a doença aguda. A análise de regressão logística multivariada mostrou que aumentos na PA sistólica pré-diálise de uma semana anterior ao início da doença até a doença aguda (OR, IC 95% = 1,06, 1,02–1,10; p = 0,004) e vacinação contra Covid-19 (OR, 95% IC=0,16, 0,04–0,69; p=0,014) foram associados à hospitalização em pacientes com Covid-DRCT. A análise de regressão multivariada de Cox mostrou que a hospitalização relacionada à Covid-19 (HR, IC 95% = 5,17, 2,07–12,96; p <0,001) e idade (HR, IC 95% = 1,05, 1,01–1,08; p = 0,008) foram preditores independentes de mortalidade por todas as causas em pacientes com Covid-DRCT. A doença aguda por Covid-19 foi associada a variações nos parâmetros

do estado volêmico na diálise em pacientes com DRC. Além disso, aumentos na PA pré-diálise durante a doença aguda por Covid-19 foram associados a prognóstico adverso em pacientes com Covid-DRCT.

Palavras-chave: COVID-19; Hemodiálise; Pressão arterial; Insuficiência Renal Crônica; Mortalidade.

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic has devastatingly affected patients with end-stage kidney disease (ESKD). Despite this, there is a lack of information on risk factors for a worse prognosis in this population. This study aims to evaluate whether dialysis parameters associated with fluid overload in ESKD patients with Covid-19 have prognostic value. We retrospectively evaluated clinical characteristics, blood pressure (BP) and dialysis parameters in ESKD patients on outpatient hemodialysis with (Covid-ESKD) and without (Without-Covid-ESKD) Covid-19 from four Brazilian hemodialysis centers. The Covid-ESKD and No-Covid-ESKD groups were matched by sample size and calendar time. Mean BP and dialysis parameters were calculated in the pre-infection, acute infection and post-infection periods. The main outcomes were hospitalization for Covid-19 and death from all causes. Patients with Covid-ESKD (n=107; 54% women; 60.8±17.7 years) had similar characteristics compared to patients without Covid-ESRD (n=107; 62% women; 58.4±14, 6 years), except for lower frequency of vaccination against Covid-19, ultrafiltration rate and interdialytic weight gain in acute illness, and greater reduction in pre-dialysis weight from 1 week before illness until acute illness. After 286 [276-591] days of follow-up, there were eighteen Covid-19-related hospitalizations and twenty-eight deaths among Covid-ESRD patients, while there were 4 deaths among No-Covid-ESKD patients. The results of unadjusted logistic regression analysis in patients with Covid-ESKD showed that hospitalization for Covid-19 was inversely associated with the UF rate in the acute illness period and directly associated with the difference in pre-dialysis SBP (Δ pre-dialysis SBP) from 1 week before illness until acute illness. Multivariable logistic regression analysis showed that increases in pre-dialysis systolic BP from 1 week before illness until acute illness (OR, 95% CI = 1.06, 1.02–1.10; p = 0.004) and vaccination against Covid-19 (OR, 95% CI=0.16, 0.04–0.69; p=0.014) were associated with hospitalization in patients with Covid-ESKD. Multivariable Cox regression analysis showed that Covid-19-related hospitalization (HR, 95% CI = 5.17, 2.07–12.96; p < 0.001) and age (HR, 95% CI = 1.05, 1.01–1.08]; p = 0.008) were independent predictors of all-cause mortality in patients with Covid-ESKD. Acute Covid-19 disease was associated with variations in dialysis volume status parameters in ESKD patients. Furthermore, increases in pre-dialysis BP during acute Covid-19 illness have been associated with adverse prognosis in patients with Covid-ESKD.

Keywords: COVID-19; Hemodialysis; Blood pressure; Chronic Renal Failure; Mortality.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	12
1.2	OBJETIVOS	12
2	LITERATURA	13
2.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA	13
2.1.1	Definição e Diagnóstico	13
2.1.2	Epidemiologia	14
2.1.3	Terapia Renal Substitutiva	15
2.2	SARS-COV-2	16
2.3	COVID-19 E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO TERMINAL	17
3	MÉTODOS	19
4	RESULTADOS	22
5	DISCUSSÃO	24
6	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30
	APÊNDICE A – DIALYSIS PARAMETERS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION AND PROGNOSIS IN END-STAGE KIDNEY DISEASE	34
	APÊNDICE B – BLOOD PRESSURE MEASUREMENT: THERE'S MORE THAN MEETS THE ARM	67
	APÊNDICE C – SUSPENSION OF THIAZIDE DIURETICS IN ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE	72
	APÊNDICE D – DIRETRIZES BRASILEIRAS DE MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL DENTRO E FORA DO CONSULTÓRIO 2023	77
	APÊNDICE E - PARECER DO CEP	184

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

Pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT) apresentam um elevado risco de infecção por SARS-COV-2, devido a comprometimentos imunológicos e à presença de múltiplas morbididades (Seidel *et al*, 2020; Bello *et al*, 2022). Quando esses pacientes em hemodiálise (HD) contraem a Covid-19, esse risco se torna ainda mais preocupante, com uma significativa elevação da taxa de mortalidade. Consequentemente, durante a pandemia do Covid-19, observou-se uma redução na população submetida à HD, em grande parte devido às mortes causadas pela infecção, em comparação ao período pré-pandêmico (Jager *et al*, 2020; Johansen *et al*, 2021). Os sintomas respiratórios predominaram como principais motivos de hospitalização, sendo que complicações graves, como a síndrome do desconforto respiratório agudo e a lesão cardíaca aguda, foram frequentes (Huang *et al*, 2020).

Diversos fatores, como sexo masculino, idade avançada, pressão arterial descontrolada e a presença de múltiplas comorbidades, mostraram-se intimamente associados a um maior risco de hospitalizações e morte em decorrência da Covid-19 (Jager *et al*, 2020; Valeri *et al*, 2020; Ran *et al*, 2020). No entanto, há uma lacuna de conhecimento quanto ao impacto específico das variáveis relacionadas à HD nos desfechos desfavoráveis dessa população.

1.2 OBJETIVOS

Este estudo visa preencher essa lacuna, explorando como os parâmetros dialíticos associados à sobrecarga hídrica podem influenciar negativamente os resultados clínicos em pacientes portadores de DRCT em HD durante a pandemia do Covid-19.

2 LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1 Definição e Diagnóstico

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de anormalidades na estrutura ou função renal que persiste por mais de três meses. Isto pode incluir uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1.73m², uma relação albumina/creatinina na urina maior ou igual a 30mg/g de creatinina, anormalidades no sedimento urinário, histologia ou imagem sugestiva de lesão renal, distúrbios tubulares renais ou história de transplante renal (Stevens, 2024). Em situações em que a cronologia da doença não é clara, recomenda-se realizar avaliações repetidas para diferenciar a DRC de episódios de lesão renal aguda, caracterizados por uma rápida deterioração da função renal dentro de um intervalo de tempo de 2 a 7 dias.

Após o diagnóstico da DRC, a próxima etapa envolve a determinação do estágio da doença, com base na TFG, nos níveis de albuminúria e na sua etiologia. Esses três componentes do sistema de classificação são essenciais na avaliação das pessoas com DRC e ajudam a determinar sua gravidade e risco. A classificação da TFG é subdividida em cinco estágios distintos, de G1 a G5, com valores variando de TFG ≥ 90 mL/min/1.73m² a < 15 mL/min/1.73m², respectivamente (Stevens, 2024). A quantificação da albuminúria, preferencialmente realizada através da relação albumina/creatinina (RAC) na urina, desempenha um papel crucial na avaliação do estágio da DRC, categorizando a albuminúria em estágios A1, A2 e A3 baseada em valores específicos de RAC na urina. Além disso, exames de imagem, como ultrassonografia renal, são recomendados para avaliar a morfologia renal e excluir possíveis obstruções do trato urinário em todos os pacientes diagnosticados com DRC (Stevens, 2024). Quando a TFG atinge valores inferiores a 15 mL/min/1.73m², a DRCT é diagnosticada, indicando o momento em que a terapia renal substitutiva (TRS) é indicada, se desejada e disponível.

2.1.2 Epidemiologia

Estima-se que mais de 850 milhões de pessoas em todo mundo estejam vivendo com algum tipo de doença renal, de acordo com uma declaração conjunta da Sociedade Americana de Nefrologia, Associação Renal Europeia e Sociedade Internacional de Nefrologia. Esse número é aproximadamente o dobro do número de pessoas vivendo com diabetes (422 milhões) e 20 vezes maior do que a prevalência de câncer em todo o mundo (42 milhões) ou pessoas vivendo com HIV/AIDS (36,7 milhões). Essas estimativas foram derivadas de uma análise ampla de estudos em todo o mundo que aplicaram diversas definições de DRC, fornecendo assim o melhor panorama sobre a prevalência global da doença renal (International Society of Nephrology, 2024).

Em 2017, houve aproximadamente 1,2 milhão de mortes relacionadas à DRC. A taxa global de mortalidade por DRC em todas as faixas etárias aumentou em 41,5% entre 1990 e 2017, embora a taxa de mortalidade ajustada por idade não tenha apresentado uma mudança significativa (2,8%, -1,5 a 6,3). No mesmo ano, foram registrados aproximadamente 697,5 milhões de casos de DRC em todas as idades, resultando em uma prevalência global de 9,1% (8,5 a 9,8%). Desde 1990, a prevalência global da DRC em todas as idades aumentou em 29,3%, enquanto a prevalência ajustada por idade permaneceu predominantemente estável (1,2%). A DRC foi responsável por 35,8 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) em 2017, com a nefropatia diabética contribuindo com quase um terço desse total. A maior carga da DRC foi observada nos três quintis mais baixos do Índice Sociodemográfico (IDS). Em várias regiões, especialmente na Oceania, África Subsaariana e América Latina, o ônus da DRC ultrapassou significativamente o esperado para o nível de desenvolvimento, enquanto em outras regiões, como África Subsaariana ocidental, oriental e central, Ásia Oriental, Sul da Ásia, Europa Central e Oriental, Australásia e Europa Ocidental, o ônus da doença foi menor do que o esperado. Além disso, aproximadamente 1,4 milhão de mortes relacionadas a doenças cardiovasculares e 25,3 milhões de DALYs por doenças cardiovasculares foram atribuíveis à função renal comprometida (Bikbov *et al*, 2020).

De acordo com a pesquisa transversal do Atlas Global de Saúde Renal de 2023 da Sociedade Internacional de Nefrologia, aproximadamente 0,1% da população

mundial vive com DRCT, sendo mais prevalente em países de maior renda (International Society of Nephrology, 2023).

2.1.3 Terapia Renal Substitutiva

A TRS engloba a diálise ou transplante de rim. A forma mais comum (78%) de TRS é a diálise, da qual a HD é responsável por 89% e a diálise peritoneal por 11% (Himmelfarb *et al*, 2020). No entanto, a mortalidade é muito elevada entre os pacientes em diálise, especialmente nos primeiros 3 meses após o início do tratamento. Aproximadamente um quarto dos pacientes em HD morrem dentro de um ano após o início da terapia (Chan *et al*, 2011). Nas últimas décadas, parece que houve uma diminuição tanto do risco relativo, quanto absoluto de mortalidade entre pacientes submetidos à HD. Embora os fatores responsáveis por essas tendências não tenham sido confirmados, é possível que incluam uma gestão aprimorada das comorbidades, avanço na prevenção ou tratamento de complicações associadas à diálise, como infecções e/ou melhoria nos cuidados pré-diálise (Storey *et al*, 2018).

Evidências crescentes destacam o estado do volume como um mediador crucial de desfechos desfavoráveis entre os pacientes em HD, apresentando uma janela terapêutica estreita, onde tanto a hipervolemia quanto a hipovolemia são prejudiciais ao paciente (Flythe *et al*, 2020). Essa condição pode ser avaliada indiretamente através do ganho de peso interdialítico (GPID) e dos níveis de pressão arterial (PA) nos períodos pré, pós e intradialítico. Diante deste cenário, a definição do peso seco é essencial no manejo do paciente em diálise, assim como o conceito de peso alvo, que pode variar conforme a situação clínica.

O advento da ultrafiltração (UF) hidrostática e outros avanços tecnológicos permitiram uma HD e remoção de volume mais eficientes. No entanto, há uma preocupação de que taxas de UF mais elevadas possam levar a danos nos órgãos-alvo devido à lesão isquêmica induzida por hipoperfusão (Flythe, 2016). Estudos observacionais também demonstraram uma associação entre taxas de UF mais altas e aumento da mortalidade na população de pacientes em HD (Flythe; Kimmel; Brunelli, 2011). Portanto, as diretrizes recomendam evitar taxas de UF superiores a 13 ml/Kg/h (Kramer *et al*, 2016). Por outro lado, manter o paciente em um estado de hipervolemia também é prejudicial. Estudos epidemiológicos corroboram essa afirmação, demonstrando que um alto GPID está associado a maior mortalidade

(Wong *et al*, 2017). Entretanto, o GPID pode também estar associado ao estado nutricional do paciente. Um estudo conduzido por Hecking e cols. Demonstrou que um baixo GPID também foi associado à mortalidade a curto prazo, sugerindo talvez um efeito da desnutrição energético-proteica ou decorrente de subestimação do peso seco. Nesse mesmo estudo, o autor sugere que o estado de sobrecarga de volume pós HD, avaliado pela bioimpedância, é clinicamente mais intuitivo e pode ser mais adequado para orientar o manejo do volume em pacientes em HD (Hecking *et al*, 2018).

2.2 SARS-COV-2

A família Coronaviridae é um grupo monofilético pertencente à ordem Nidovirales, cujos membros apresentam um genoma de RNA de fita simples com cerca de 30 kilobases em média. A. Subfamília Orthocoronavirinae engloba quatro gêneros (Alphacoronavírus, Betacoronavírus, Gammacoronavírus e Deltacoronavírus). Tanto o SARS-CoV quanto o SARS-CoV-2 estão classificados no gênero betacoronavírus. O coronavírus (CoV) possui um genoma de RNA não segmentado de polaridade positiva e seu virion contém quatro proteínas estruturais principais: a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína transmembrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína spike (S). O nome “Corona” deriva do latim e significa “Coroa”, uma referência à semelhança de suas projeções com um coroa (Devaux; Rolain; Raoult, 2020; Esakandari *et al*, 2020).

O mecanismo de infecção celular pelo SARS-CoV-2 ocorre através da invasão das células ciliadas do epitélio superficial da cavidade nasal. Assim como em outros coronavírus, a proteína spike (S) do SARS-CoV-2 desempenha um papel crucial, sendo responsável pela fusão das membranas e pela entrada viral nas células. Essa proteína é o principal alvo da resposta imune humoral durante a infecção. A proteína S é uma proteína de fusão homotrimérica de classe I, que forma grandes projeções na superfície viral e sofre um rearranjo estrutural para promover a fusão das membranas viral e celular. O ectodomínio da proteína S consiste em uma subunidade S1, responsável pela ligação ao receptor, e uma subunidade S2, envolvida na fusão da membrana. Na subunidade S1, foram identificados dois domínios principais, o domínio N-terminal (NTD) e o domínio C-terminal (CTD), também conhecido como domínio de ligação ao receptor (RBD). Após a ligação ao receptor da célula

hospedeira, a protease transmembrana humana serina 2 (TMPRSS2) processa a proteína S viral, facilitando a entrada do vírus na célula hospedeira. Esse processamento pela TMPRSS2 é crucial para a infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, proteases de cisteína, como a catepsina B e L (CatB/L), são utilizadas pelo vírus para promover a fusão com a membrana celular. Uma vez dentro da célula hospedeira, ocorre a liberação de moléculas de sinalização inflamatória por células infectadas e células do sistema imunológico. Isso inclui a liberação de citocinas pró-inflamatórias desreguladas (TNF, IL-1, IL-6), sinalização de óxido nítrico (NO) e a ativação das calicreínas plasmáticas e teciduais, que liberam peptídeos vasoativos conhecidos como cininas. As cininas ativam os receptores de cininas no endotélio pulmonar, levando ao relaxamento do músculo liso vascular e aumento da permeabilidade vascular pulmonar. Esse processo é regulado pelo receptor ECA-2. A falta da ECA-2 bloqueando os ligantes do receptor de cinina B1 pode resultar em vazamento vascular, angioedema e a ativação da cascata de coagulação. A consequência desses eventos é o edema pulmonar e a formação da membrana hialina, característica da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) na fase inicial. Além disso, a coagulação anômala frequentemente resulta na formação de microtrombos e subsequente trombose (Lamers; Haagmans, 2022; Boechat *et al*, 2021).

2.3 COVID-19 E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO TERMINAL

Os pacientes portadores de DRCT constituem um grupo particularmente vulnerável a infecções por SARS-CoV-2 e às consequentes hospitalizações e mortes relacionadas à Covid-19, em comparação com a população geral por duas principais razões. Primeiro, devido à disfunção imunológica nesses indivíduos (Kato *et al*, 2008). Segundo, em razão das comorbidades associadas (Prichard, 2000).

Muitas evidências apontam para o fato de que distúrbios tanto no sistema imunológico inato quanto no adaptativo contribuem para o aumento da incidência de infecções em paciente com DRCT. Entre tais distúrbios destacam-se as anormalidades funcionais em monócitos, neutrófilos e células dendríticas, as quais estão diretamente relacionadas ao aumento do risco de infecção nessa população de pacientes (Lim *et al*, 2007; Anding *et al*, 2003). Também contribui o comprometimento da maturação dos linfócitos Th em indivíduos com DRCT, resultando em uma resposta

imunológica deficiente e maior susceptibilidade a infecções (Ando *et al*, 2005). Adicionalmente, taxas falhas de vacinações contra o vírus da hepatite B e do vírus da gripe também são atribuídas a alterações nas funções dos linfócitos T (Eleftheriadis *et al*, 2007).

Outra associação que merece ser mencionada é a da DRCT com outras comorbidades. Frequentemente indivíduos portadores da DRCT apresentam outras comorbidades. Dentre essas, destacam-se a hipertensão, o diabetes mellitus e a doença arterial coronariana. Essas associações estão relacionadas ao fato de que essas comorbidades tanto podem ter sido a etiologia da disfunção renal, quanto a disfunção renal pode favorecer o surgimento de algumas dessas patologias. Além disso, o envelhecimento da população em HD também tem favorecido essa associação (Prichard, 2000).

A Covid-19 impactou de maneira sem precedentes a população de pacientes em HD. Essa constatação fica evidente com os resultados dos relatórios americanos, que demonstraram que de 2015 a 2020, o número de pacientes em diálise aumentou consistentemente. Entretanto, a partir de 2020, o número de pacientes em diálise apresentou uma queda de 1,6% no censo, resultando em um déficit de 3,8% em relação à previsão (Weinhandl *et al*, 2021). Entre os fatores de risco associados a um prognóstico desfavorável em pacientes submetidos à HD, destacam-se o sexo masculino, a idade avançada, o controle inadequado da PA e um maior índice de comorbidade de Charlson (Valeri *et al*, 2020; Ran *et al*, 2020; Jiao *et al*, 2022).

3 MÉTODOS

Este estudo observacional multicêntrico avaliou retrospectivamente pacientes com DRCT de quatro unidades ambulatoriais de diálise em Recife, Brasil, de 5 de março de 2020 a 6 de agosto de 2022. Os critérios de inclusão foram indivíduos com idade > 18 anos e em programação de HD três vezes por semana há pelo menos três meses. Identificamos inicialmente 114 pacientes com DRCT com infecção sintomática e confirmada por SARS-CoV-2 (Covid-DRCT) durante o período do estudo, mas sete foram excluídos porque não realizaram HD no período do diagnóstico de Covid-19 até sua recuperação, restando 107 pacientes com Covid-DRCT para análise. Os casos confirmados de Covid-19 foram definidos como resultado positivo do ensaio RT-PCR de um esfregaço nasofaríngeo. Cada paciente Covid-DRCT foi arbitrariamente combinado com um paciente sem diagnóstico de Covid (Sem-Covid-DRCT) no mesmo período do calendário (1:1). O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz/Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) aprovou este estudo (CAAE 61782422.3.0000.5192) e dispensou a exigência de consentimento informado.

As variáveis clínicas basais foram coletadas no momento do início dos sintomas de Covid-19 em participantes do grupo Covid-DRCT e no mesmo período do calendário em participantes pareados Sem-Covid-DRCT e incluíram os seguintes dados: sexo, idade, índice de massa corporal, doença renal crônica etiológica, tempo de HD, uso de epoetina, vacinação contra Covid-19, história de hipertensão, acidente vascular cerebral anterior, doença coronariana, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, obesidade, doença pulmonar, HIV/AIDS, malignidade e doença reumatológica. Esses dados também foram usados para criar o Índice de Comorbidade de Charlson (POMPEI ; ALES; MACKENZIE, 1987). Os pacientes foram considerados vacinados contra a Covid-19 se recebessem pelo menos uma dose de alguma vacina contra a Covid-19.

Dados sobre PA pré-diálise (uma medida obtida antes da diálise), PA intradiálise (média de todas as medidas de PA intradiálise obtidas com intervalos de 30 minutos), PA pós-diálise (uma medida obtida após diálise), taxa de UF (Figura X), GPID (Figura Y), peso seco (PS), peso pré-diálise e peso pós-diálise foram coletados de todas as sessões de diálise em cinco períodos diferentes: 1) de 60 a 30 dias antes do início dos sintomas da Covid-19 (2 meses antes da doença); 2) de 7

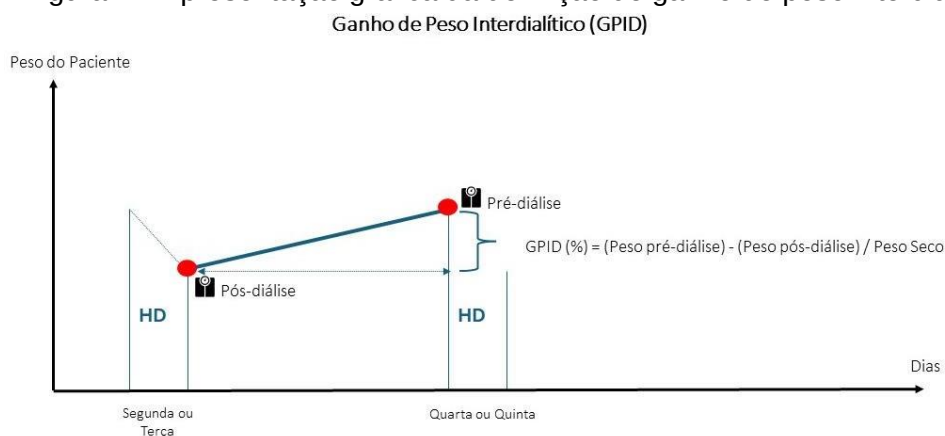
dias até o dia anterior ao início dos sintomas da Covid-19 (1 semana antes da doença);
 3) desde o dia do início dos sintomas da Covid-19 até 14 dias após (doença aguda);
 4) de 30 a 60 dias após o término dos sintomas da Covid-19 (1 mês após a doença) e
 5) de 90 a 120 dias após o término dos sintomas da Covid-19 (3 meses após a doença). Os três primeiros períodos também foram considerados para os participantes Sem-Covid-DRCT, que foram equiparados aos participantes Covid-DRCT durante o mesmo período do calendário (Figura Z). Os valores de PA pré-diálise, intradialítica e pós-diálise, taxa de UF, GPID, PS, peso pré-diálise e peso pós-diálise para cada paciente nos períodos acima mencionados foram calculados como a média de todas as medidas correspondentes realizadas durante o intervalo de tempo de cada período.

Figura X - Apresentação gráfica da definição de taxa de ultrafiltração



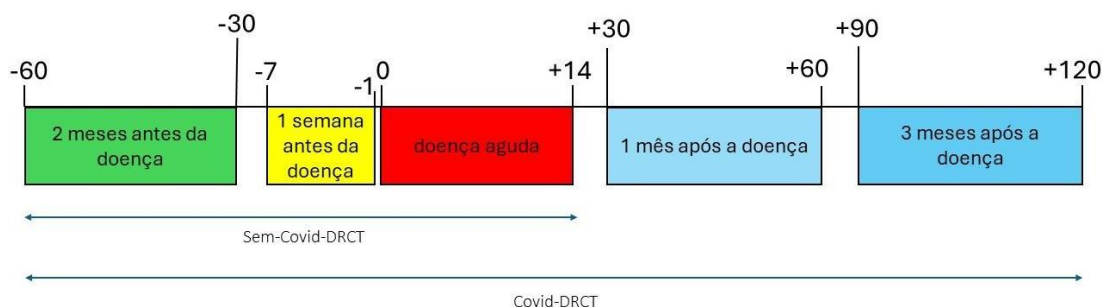
HD- hemodiálise; UF -ultrafiltração; mL – mililitros; h -hora; kg - quilograma
 Fonte: Elaborado pelo autor

Figura Y - Apresentação gráfica da definição de ganho de peso interdialítico



HD – hemodiálise; GPID – ganho de peso interdialítico
 Fonte: Elaborado pelo autor

Figura Z - Períodos em dias da coleta das variáveis dialíticas entre os pacientes Sem-Covid-DRCT e Covid-DRCT



Fonte: Elaborado pelo autor

Técnicos de diálise ou enfermeiros treinados obtiveram medidas de PA de pacientes sentados usando um monitor oscilométrico de PA acoplados às máquinas de diálise (Fresenius 4008; Fresenius). Também foram coletados dados sobre uso de medicamentos anti-hipertensivos e níveis séricos de hemoglobina durante o período do estudo. O nefrologista assistente determinou o PS do paciente com base em um exame físico e na capacidade do paciente de tolerar o peso. Os sinais e sintomas utilizados para determinar essa tolerância foram edema, cólicas, necessidade de soro fisiológico durante a sessão de HD ou hipotensão sintomática (Agarwal *et al*, 2009). A espectroscopia de bioimpedância corporal (BCM – Body Composition Monitor IFU-PT 12A-2018, Fresenius Medical Care LTDA) foi utilizada como método complementar para ajuste do PS quando o nefrologista julgou necessário. O GPID foi calculado como o peso do paciente no início de cada sessão de HD (peso pré-diálise) menos o peso após cada sessão (peso pós-diálise) dividido pelo PS e expresso como uma porcentagem de variação. A taxa de UF foi calculada da seguinte forma: $(\text{peso pré-diálise} - \text{peso pós-diálise [mL]}) / \text{tempo de tratamento administrado (h)} / \text{peso pós-diálise (kg)}$.

Os principais desfechos foram hospitalização por Covid-19 e mortes por todas as causas censuradas até 1º de novembro de 2022. O estado clínico foi avaliado por revisão de prontuário médico e o início do acompanhamento foi considerado como o dia do início dos sintomas de Covid-19 para cada Covid-DRCT e o mesmo tempo de calendário para um paciente Sem-Covid-DRCT correspondente. A internação por Covid-19 foi considerada quando os registros hospitalares indicavam que a internação estava associada à infecção por Covid-19. O óbito e a causa da morte foram apurados por meio de revisão de prontuário médico.

As variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média±desvio padrão, enquanto aquelas sem distribuição normal são apresentadas como mediana (percentis 25 e 75). Variáveis categóricas são apresentadas como proporções. Os seguintes testes estatísticos foram utilizados para comparar as variáveis entre os dois grupos: teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal, teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas sem distribuição normal e teste qui-quadrado para variáveis categóricas. Análise de variância unidirecional para medidas repetidas seguida do método de Holm-Sidak para comparações pareadas e teste de Friedman foram utilizadas para comparar diferenças nas variáveis com distribuição normal e não normal, respectivamente, ao longo dos períodos estudados com os grupos Covid-DRCT e Sem-Covid-DRCT. A análise de regressão logística multivariada foi utilizada para avaliar as variáveis independentemente associadas à internação por Covid-19 no grupo Covid-DRCT. Idade, sexo e variáveis significativamente diferentes entre pacientes hospitalizados e não hospitalizados foram incluídas como variáveis independentes no modelo logístico multivariado. A taxa de mortalidade cumulativa foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e as comparações entre as curvas foram feitas pelo teste log-rank. A análise de regressão multivariada de Cox foi utilizada para avaliar as variáveis associadas ao óbito em pacientes com Covid-DRCT. O modelo de regressão de Cox ajustado incluiu idade, sexo e variáveis que foram significativamente diferentes entre pacientes que morreram e aqueles que não morreram como variáveis independentes. A suposição de riscos proporcionais foi testada para o modelo e foi detectada uma violação na associação entre hospitalização e morte por Covid-19. Portanto, também avaliamos a relação em intervalos de tempo mais restritos, dividindo o período de acompanhamento em menos ou mais de 90 dias. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o IBM SPSS Statistics 28.0.1 e o software Stata V.14.2 (Stata Corp LP, College Station, Texas, EUA).

4 RESULTADOS

Os resultados desta tese estão disponíveis no **APÊNDICE A** do presente trabalho e foram publicados no artigo:

BEZERRA, Rodrigo; FEITOSA, Audes D.M.; SILVESTRE, Odilson M.; FERNANDES-SILVA, Miguel M.; AMAZONAS, Roberto B.; TELES, Flavio; RODRIGUES, Cibele I. S.; LIMA-FILHO, Jose L.; SPOSITO, Andrei C.; NADRUZ, Wilson. Dialysis parameters associated with SARS-CoV-2 infection and prognosis in end-stage kidney disease. **Annals of Medicine**, v. 56, n. 1, 2024.

5 DISCUSSÃO

O estudo em questão avaliou minuciosamente as características clínicas e os parâmetros de diálise relacionados ao estado volêmico em uma população de pacientes com DRC submetida à HD ambulatorial, estabelecendo correlações com a infecção pelo SARS-CoV-2 e ao prognóstico de Covid-19, fornecendo três resultados principais dessa análise. Primeiramente, os pacientes com diagnóstico de Covid-DRCT apresentaram alterações nos parâmetros de diálise durante a fase aguda da doença, comparados a uma semana prévia ao início dos sintomas. Essas mudanças incluíram um aumento da PA sistólica (PAS) tanto durante quanto após a diálise, além de uma redução marcante no peso pré-diálise, peso pós-diálise, na taxa de UF e no GPID. Essas variações sugerem uma sobrecarga de líquidos corporais durante o período agudo da infecção. Em segundo lugar, entre os pacientes com Covid-DRCT, a ausência de vacinação contra SARS-CoV-2 e aumentos mais expressivos na PAS pré-diálise durante a fase aguda da doença em comparação com uma semana antes da doença aguda foram independentemente associados à necessidade de hospitalização devido à Covid-19. Terceiro, a necessidade de hospitalização devido à Covid-19 e a idade foram preditores independentes de mortalidade por todas as causas entre os pacientes com Covid-DRCT. Em geral, nossos achados apontam que os parâmetros de diálise relacionados ao estado volêmico são influenciados pela infecção por SARS-CoV-2 e podem ter valor prognóstico em pacientes com Covid-19.

Uma descoberta importante do presente estudo foi a associação entre a fase aguda da Covid-19 e alterações nos parâmetros de diálise relacionados ao estado volêmico em comparação com uma semana antes ao início da doença. Embora os pacientes com Covid-DRCT não tenham apresentado uma mudança significativa na PAS pré-diálise durante a doença aguda, observou-se um aumento na PAS intradialítica e pós-diálise juntamente com uma diminuição na taxa de UF durante esse período. A ausência da redução esperada na PAS intradialítica e pós-diálise, combinada com a diminuição da taxa de UF, indicam que os pacientes com Covid-19 se encontravam com excesso de líquido corpóreo. Além disso, houve uma diminuição no peso pré e pós-diálise, bem como no GPID, enquanto o peso corporal permaneceu relativamente inalterado durante a fase aguda da doença. Essas descobertas sugerem que os pacientes com Covid-DRCT podem ter experimentado uma superestimação do PS durante a fase aguda da doença devido à perda de peso total

que não foi refletida em um ajuste equivalente do PS. Dados anteriores mostraram que pacientes com Covid-19 agudo podem apresentar uma redução significativa de peso (Di Filippo *et al*, 2021). Além disso, entre os pacientes em HD ambulatorial, aqueles que não experimentam o ganho de peso habitualmente esperado entre as sessões de diálise são considerados mais propensos a ter uma infecção por SARS-CoV-2 não detectada (Monaghan *et al*, 2021). Portanto, a alteração de peso parece ser uma manifestação comum da infecção por SARS-CoV-2 entre pacientes em HD ambulatorial e deve ser avaliada sistematicamente.

Nossa análise também revelou que os pacientes com Covid-DRCT que foram hospitalizados tiveram uma taxa de UF mais baixa durante a fase aguda da doença, acompanhada por aumentos mais pronunciados na PAS de uma semana antes do início dos sintomas até o período agudo da doença, em comparação com aqueles que não necessitaram ser hospitalizados. É importante ressaltar que a variação da PAS pré-diálise de uma semana antes do início da doença até a fase aguda da doença foi um preditor independente e robusto de hospitalização. Considerando que a PA é um parâmetro comumente associado à sobrecarga de volume em pacientes submetidos a HD e que a taxa de UF é geralmente definida antes do início da diálise com base na estimativa de PS, esses achados sugerem que um estado subclínico de hipervolemia, não identificado durante a avaliação clínica do nefrologista durante a fase aguda da Covid-19, pode ter desempenhado um papel significativo na hospitalização dos pacientes (Agarwal; Weir, 2010). Nesse contexto, há evidências sólidas indicando que a hipervolemia está associada a desfechos adversos entre pacientes com DRC sem Covid (Fagugli *et al*, 2003; Kalantar-Zadeh *et al*, 2009). Os parâmetros dialíticos mais frequentemente empregados para a avaliação da hipervolemia incluem o GPID, a taxa de UF e a PA durante o período peridialítico (pré, intra e pós HD).

Estudos anteriores demonstraram uma associação entre GPID elevado e maior risco de mortalidade. Foley e cols. identificaram um GPID acima de 4,8% como um indicador de risco significativo, enquanto Wong e cols. estabeleceram um valor de GPID de 5,7% ou mais (Foley; Herzog; Collins, 2002; Wong *et al*, 2017). Em contraste, Hecking e cols., em um grande estudo internacional, observaram uma maior mortalidade entre os pacientes no menor quartil de GPID (Hecking *et al*, 2018). De acordo com os autores, uma possível explicação para esse último achado pode ter sido uma redução da ingesta calórico-proteica resultando em um quadro de desnutrição. Outra possível explicação foi o achado de que os pacientes que

apresentavam maior sobrecarga hídrica, avaliada pela bioimpedância no pós-HD, apresentaram um risco maior de morte (Hecking *et al*, 2018). Em relação à taxa de UF, a maioria dos estudos relacionam um pior prognóstico a taxas elevadas de UF (Flythe; Kimmel; Brunelli, 2011; Kramer *et al*, 2016), embora esses achados estejam frequentemente associados a lesão isquêmicas induzidas por hipoperfusão (Flythe, 2016). No presente estudo, nossas evidências indicam que uma taxa de UF reduzida esteve associada a uma superestimação do PS, resultando em menores taxas de UF.

Outro aspecto relevante é a PA peridialítica, que, apesar de sua imprecisão na estimativa da PA interdialítica, e de não apresentar uma associação linear com a mortalidade, ainda desempenha um papel crucial na avaliação e no manejo da volemia e da estabilidade hemodinâmica durante as sessões de HD (Foley; Herzog; Collins, 2002). Essas considerações ressaltam a importância de uma abordagem abrangente na avaliação do estado volêmico e na seleção dos parâmetros de diálise em pacientes com Covid-DRCT, visando otimizar os desfechos clínicos. Adicionalmente, é observado que pacientes diagnosticados com Covid-19 frequentemente enfrentam uma intensa inflamação nos pulmões, o que pode resultar no desenvolvimento de edema intersticial pulmonar, mesmo em resposta a pequenos aumentos no volume intravascular (Wong *et al*, 2017; Ackermann *et al*, 2020). Esta condição, caracterizada por um acúmulo anormal de fluidos entre as células dos pulmões, compromete a função pulmonar, tornando a troca gasosa menos eficiente e contribuindo para o agravamento da doença. Portanto, é crucial reconhecer que essa

população está mais vulnerável e susceptível a complicações adicionais, mesmo diante de uma sobrecarga hídrica mínima. De acordo com essas observações, todos os pacientes com Covid-DRCT, do presente estudo, que necessitaram de hospitalização relataram sentir dispneia antes da internação. Por outro lado, pode-se argumentar que a menor taxa de UF em pacientes hospitalizados pode ser atribuída à instabilidade hemodinâmica e à hipotensão durante a diálise devido à infecção por

SARS-CoV-2. No entanto, esta suposição parece improvável uma vez que os pacientes hospitalizados por Covid-DRCT apresentaram uma PAS média elevada (> 140 mmHg) durante os períodos intradialítico e pós-diálise durante a fase aguda da doença. Tomados em conjunto, esses achados têm diversas implicações clínicas.

Primeiramente, eles sugerem que os pacientes com DRC que apresentaram aumentos acentuados na PA pré-diálise durante a fase aguda da doença, em comparação com uma semana anterior ao início dos sintomas da doença, poderiam

estar hipervolêmicos e com maior risco de desfechos adversos, requerendo ajustes adicionais no PS e nas taxas de UF. Em segundo lugar, destacam a dificuldade em estimar com precisão o PS entre pacientes submetidos à HD ambulatorial durante períodos de doença aguda. Nesse contexto, pode ser necessário o emprego de estratégias alternativas, em substituição à abordagem usual atualmente recomendada para a estimativa do PS na prática clínica, a fim de assegurar a remoção adequada de fluidos nesta população (Swenson, 2021; Jaeger; Mehta, 1999).

Alguns resultados deste estudo requerem uma investigação mais aprofundada. Primeiramente, a vacinação contra a Covid-19 demonstrou uma redução significativa de 84% nas hospitalizações por Covid-19 no grupo Covid-DRCT. Esses resultados corroboram descobertas semelhantes de estudos anteriores, como o de Ashby e cols., que mostraram um risco 75% menor de hospitalização por Covid-19 após a vacinação em pacientes com DRCT, ressaltando o efeito protetor da vacina contra formas grave de Covid-19 (Wabel *et al*, 2008). Em segundo lugar, a hospitalização por Covid-19 e a idade emergiram como preditores independentes de mortalidade por todas as causas, confirmando assim a importância desses fatores como indicadores significativos de desfechos adverso na doença por Covid-19 (Ashby *et al*, 2022; Weinhandl *et al*, 2021; Dashtban *et al*, 2022). Em terceiro lugar, observamos um aumento sustentado da mortalidade após a fase aguda da Covid-19 no grupo Covid-DRCT em comparação ao grupo Sem-Covid-DRCT. Essa tendência reflete achados prévios em estudos de DRCT e coortes nacionais, sublinhando que a elevada taxa de mortalidade associada à infecção pelo SARS -CoV-2 não se restringe ao período inicial da doença. A presença do SARS-CoV-2 esteve correlacionada a um aumento significativo na mortalidade ao longo dos 12 meses subsequentes. Este fenômeno reflete a persistência dos efeitos adversos da infecção (El Karoui; De Vriese, 2022; Uusküla *et al*, 2022). É importante notar que a maioria das mortes não diretamente relacionadas à Covid-19 no grupo Covid-DRCT foram atribuídas a doenças cardiovasculares e infecções não relacionadas ao coronavírus, em consonância com estudos anteriores (Ozturk *et al*, 2022). No geral, a consistência dos nossos resultados com dados previamente reportados na literatura fortalece a validade das nossas descobertas, enquanto aponta para áreas que merecem uma investigação mais detalhada para um entendimento mais completo do impacto da Covid-19 em pacientes com DRC.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, trata-se de uma pesquisa retrospectiva observacional; o que implica que as associações identificadas podem não ser necessariamente causais. Em segundo lugar, o tamanho relativamente pequeno da amostra pode ter limitado a capacidade de detectar outras associações relevantes. Terceiro, o estado volêmico não foi avaliado por métodos complementares durante a fase aguda da doença. Além disso, a inclusão dos controles foi arbitrária, o que pode ter potencialmente introduzido um viés de inclusão. No entanto, até onde sabemos, este é o primeiro estudo abrangente a examinar o comportamento da PA e dos parâmetros de diálise do estado volêmico em pacientes com Covid-DRCT desde vários meses antes até vários meses após o início da doença aguda por Covid-19, fornecendo informações valiosas para futuras investigações.

6 CONCLUSÃO

O aumento da PA durante a doença aguda por Covid-19 e a falta de vacinação contra a Covid-19 são preditores de hospitalização por Covid-19 entre pacientes com Covid-DRCT, enquanto a hospitalização e a idade são fatores de risco para todas as causas de morte nesta população. Estes dados podem ajudar a identificar pacientes em diálise de alto risco que necessitariam de uma vigilância mais rigorosa durante a doença aguda da Covid-19.

REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, Maximilian et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 2, p. 120-128, 2020.
- AGARWAL, Rajiv et al. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP) a randomized, controlled trial. **Hypertension**, v. 53, n. 3, p. 500-507, 2009.
- AGARWAL, Rajiv; WEIR, Matthew R. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 7, p. 1255-1260, 2010.
- ANDING, Kirsten et al. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 10, p. 2067-2073, 2003.
- ANDO, Minoru et al. Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, n. 11, p. 2497-2503, 2005.
- ASHBY, Damien R. et al. Severity of COVID-19 after vaccination among hemodialysis patients: an observational cohort study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 6, p. 843-850, 2022.
- BELLO, Aminu K. et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. **Nature Reviews Nephrology**, v. 18, n. 6, p. 378-395, 2022.
- BIKBOV, Boris et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709-733, 2020.
- BOECHAT, José Laerte et al. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology—current perspectives. **Pulmonology**, v. 27, n. 5, p. 423-437, 2021.
- CHAN, Kevin E. et al. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 11, p. 2642-2649, 2011.
- DASHTBAN, Ashkan et al. A retrospective cohort study predicting and validating impact of the COVID-19 pandemic in individuals with chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 102, n. 3, p. 652-660, 2022.
- DEVAUX, Christian A.; ROLAIN, Jean-Marc; RAOULT, Didier. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 425-435, 2020.

DI FILIPPO, Luigi et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: a post-hoc analysis of a prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 2420-2426, 2021.

EL KAROUI, Khalil; DE VRIESE, An S. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. **Kidney International**, v. 101, n. 5, p. 883-894, 2022.

ELEFThERIADIS, Theodoros et al. Basic science and dialysis: disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. In: **Seminars in dialysis**. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2007. p. 440-451.

ESAKANDARI, Hanie et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. **Biological procedures online**, v. 22, p. 1-10, 2020.

FAGUGLI, Riccardo Maria et al. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 11, p. 2332-2338, 2003.

FLYTHE, Jennifer E. et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney international**, v. 97, n. 5, p. 861-876, 2020.

FLYTHE, Jennifer E. Ultrafiltration rate clinical performance measures: ready for primetime?. In: **Seminars in dialysis**. 2016. p. 425-434.

FLYTHE, Jennifer E.; KIMMEL, Stephen E.; BRUNELLI, Steven M. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. **Kidney international**, v. 79, n. 2, p. 250-257, 2011.

FOLEY, Robert N.; HERZOG, Charles A.; COLLINS, Allan J. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. **Kidney international**, v. 62, n. 5, p. 1784-1790, 2002.

HECKING, Manfred et al. Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are independently associated with mortality in a large international hemodialysis population. **Nephrology dialysis transplantation**, v. 33, n. 10, p. 1832-1842, 2018.

HIMMELFARB, Jonathan et al. The current and future landscape of dialysis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 10, p. 573-585, 2020.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. Global Kidney Health Atlas. 2023. Available from: www.theisn.org/global-atlas

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. **Joint Statement from ASN, ERA, and ISN: Global Kidney Organizations Appeal for Kidney Health for All War Victims**. 2024.

JAEGER, Jack Q.; MEHTA, Ravindra L. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 2, p. 392-403, 1999.

JAGER, Kitty J. et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. **Kidney international**, v. 98, n. 6, p. 1540-1548, 2020.

JIAO, Tianze et al. Prescription patterns for the use of antihypertensive drugs for primary prevention among patients with hypertension in the United Kingdom. **American journal of hypertension**, v. 35, n. 1, p. 42-53, 2022.

JOHANSEN, Kirsten L. et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. **American journal of kidney diseases**, v. 77, n. 4, p. A7-A8, 2021.

KALANTAR-ZADEH, Kamyar et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. **Circulation**, v. 119, n. 5, p. 671-679, 2009.

KATO, Sawako et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 5, p. 1526-1533, 2008.

KRAMER, Holly et al. Ultrafiltration rate thresholds in maintenance hemodialysis: an NKF-KDOQI controversies report. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 68, n. 4, p. 522-532, 2016.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature reviews microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022.

LIM, W. H. et al. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. **Kidney international**, v. 72, n. 9, p. 1138-1148, 2007.

MONAGHAN, Caitlin K. et al. Machine learning for prediction of patients on hemodialysis with an undetected SARS-CoV-2 infection. **Kidney360**, v. 2, n. 3, p. 456-468, 2021.

OZTURK, Savas et al. The longitudinal evolution of post-COVID-19 outcomes among hemodialysis patients in turkey. **Kidney International Reports**, v. 7, n. 6, p. 1393-1405, 2022.

POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. A new method of classifying prognostic in longitudinal studies: Development. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.

PRICHARD, Sarah S. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. **Kidney International**, v. 57, p. S100-S104, 2000.

RAN, Jinjun et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. **Hypertension Research**, v. 43, n. 11, p. 1267-1276, 2020.

SEIDEL, Maximilian et al. Impact of renal disease and comorbidities on mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a multicenter experience from Germany. **Journal of Nephrology**, v. 33, p. 871-874, 2020.

STEVENS, Paul E. et al. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 105, n. 4, p. S117-S314, 2024.

STOREY, Benjamin C. et al. Declining comorbidity-adjusted mortality rates in English patients receiving maintenance renal replacement therapy. **Kidney international**, v. 93, n. 5, p. 1165-1174, 2018.

SWENSON, Kai Erik; SWENSON, Erik Richard. Pathophysiology of acute respiratory distress syndrome and COVID-19 lung injury. **Critical care clinics**, v. 37, n. 4, p. 749-776, 2021.

UUSKÜLA, Anneli et al. Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection: a national cohort study from Estonia. **The Lancet Regional Health–Europe**, v. 18, 2022.

VALERI, Anthony M. et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 7, p. 1409-1415, 2020.

WABEL, Peter et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 9, p. 2965-2971, 2008.

WEINHANDL, Eric D. et al. COVID-19– Associated Decline in the Size of the End-Stage Kidney Disease Population in the United States. **Kidney international reports**, v. 6, n. 10, p. 2698-2701, 2021.

WEINHANDL, Eric D. et al. Initial effects of COVID-19 on patients with ESKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 32, n. 6, p. 1444-1453, 2021.

WONG, Michelle MY et al. Interdialytic weight gain: trends, predictors, and associated outcomes in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 69, n. 3, p. 367-379, 2017.

APÊNDICE A – DIALYSIS PARAMETERS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION AND PROGNOSIS IN END-STAGE KIDNEY DISEASE

Research Article

Dialysis parameters associated with SARS-CoV-2 infection and prognosis in end-stage kidney disease

Bezerra et al: Hemodialysis and Covid-19 in ESKD

Rodrigo Bezerra, MD, MSc ^{a,b}; Audes D.M. Feitosa, MD, PhD ^b; Odilson M. Silvestre, MD, PhD ^c; Miguel M. Fernandes-Silva, MD, PhD ^d; Roberto B. Amazonas, MD, PhD ^e; Flavio Teles, MD, PhD ^f; Cibele I. S. Rodrigues, MD, PhD ^g; Jose L. Lima-Filho, MD, PhD ^a, Andrei C. Sposito, MD, PhD ^h; Wilson Nadruz Jr, MD, PhD*. ^{a,h}

^a. Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

^b. Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

^c. Federal University of Acre, Rio Branco, AC, Brazil.

^d. Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

^e Department of Intensive Care, Mário-Gatti Hospital, Campinas, SP, Brazil.

^f. School of Medicine, Federal University of Alagoas, Maceio, AL, Brazil.

^g. Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences and Health, Pontifical Catholic University of São Paulo, Sorocaba, SP, Brazil.

^h. Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, SP, Brazil.

*Address for correspondence:

Wilson Nadruz Junior, MD, Ph.D.

Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Ciências Médicas,

Universidade Estadual de Campinas

Cidade Universitária “Zeferino Vaz”
13081-970 Campinas, SP. Brasil.

Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836

E-Mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Abstract

Background: The Covid-19 pandemic has affected patients with end-stage kidney disease (ESKD). Whether dialysis parameters have a prognostic value in patients with ESKD Covid-19 remains unclear.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated clinical characteristics, blood pressure (BP) and dialysis parameters in ESKD undergoing maintenance outpatient hemodialysis, with (Covid-ESKD) and without (No-Covid-ESKD) Covid-19, at four Brazilian hemodialysis facilities. The Covid-ESKD (n = 107; 54% females; 60.8±17.7 years) and No-Covid-ESKD (n = 107; 62% females; 58.4±14.6 years) groups were matched by calendar time. The average BP and dialysis parameters were calculated during the pre-infection, acute infection, and post-infection periods. The main outcomes were Covid-19 hospitalization and all-cause mortality.

Results: Covid-ESKD patients had greater intradialytic and postdialysis systolic BP and lower predialysis weight, postdialysis weight, ultrafiltration rate, and interdialytic weight gain during acute-illness compared to 1-week-before-illness, while these changes were not observed in No-Covid-ESKD patients. After 286 days of follow-up (range, 276–591), there were 18 Covid-19-related hospitalizations and 28 deaths among Covid-ESKD patients. Multivariable logistic regression analysis showed that increases in predialysis systolic BP from 1-week-before-illness to acute-illness (OR, 95%CI = 1.06, 1.02–1.10; p = 0.004) and Covid-19 vaccination (OR, 95%CI = 0.16, 0.04–0.69; p = 0.014) were associated with hospitalization in Covid-ESKD patients. Multivariable Cox-regression analysis showed that Covid-19-related hospitalization (HR, 95%CI = 5.17, 2.07–12.96; p < 0.001) and age (HR, 95%CI = 1.05, 1.01–1.08; p = 0.008) were independent predictors of all-cause mortality in Covid-ESKD patients.

Conclusion: Acute Covid-19 illness is associated with variations in dialysis parameters of volume status in patients with ESKD. Furthermore, increases in predialysis BP during acute Covid-19 illness are associated with an adverse prognosis in Covid-ESKD patients.

Keywords: COVID-19; Hemodialysis; Blood Pressure; Chronic Kidney Failure; Mortality

Key messages:

- 1- Dialysis parameters were influenced by SARS-CoV-2 infection and may have prognostic value in patients with Covid-19.
- 2- Increases in blood pressure during acute Covid-19 illness and the lack of vaccination for Covid-19 were predictors of hospitalization for Covid-19.
- 3- Hospitalization for Covid-19 and age were independent risk factors for all-cause death.

Introduction

End-stage kidney disease (ESKD) patients constitute a vulnerable group with a higher risk of infection by SARS-CoV-2 due to immune dysfunction and an elevated comorbidity burden [1,2]. Among maintenance hemodialysis patients with Covid-19 (Covid-ESKD), the risk of death may increase by 21.1 times [3]. Consequently, the effect of the pandemic has been catastrophic in this population, leading to an unprecedented reduction in the number of patients [4,5]. Respiratory symptoms are the leading cause of hospitalization among patients with Covid-19, while acute respiratory distress syndrome and acute cardiac injury constitute the main complications of SARS-CoV-2 infection [6].

In Covid-ESKD patients, male sex, higher age, poor blood pressure (BP) control, and higher Charlson comorbidity index have been associated with hospitalization and death [3,7,8]. Previous studies also demonstrated that fluid overload has prognostic impact in ESKD patients without Covid-19 (No-Covid-ESKD) [9-11]. Although fluid gains are expected during the interdialytic period in maintenance hemodialysis patients, greater fluid retention is associated with increased BP, hospitalization, and mortality [12-14]. Additionally, volume overload may also contribute to pulmonary dysfunction, including interstitial edema and airway obstruction [15,16]. In Covid-ESKD patients, the tolerance to fluid gain might be reduced because the SARS-CoV-2 virus can cause lung inflammation with consequent alveolar exudation and myocardial dysfunction with consequent alveolar transudation [17,18]. However, the association of dialysis parameters with SARS-CoV-2 infection and Covid-19 prognosis remains unclear; hence, this study aims to fill this gap.

Materials and methods

Study design

This multicenter observational study retrospectively evaluated ESKD patients from four outpatient dialysis facilities in Recife, Brazil, from March 5, 2020 to August 6, 2022. The inclusion criteria were age > 18 years old and on thrice-weekly dialysis for at least three months. We initially identified 114 ESKD patients with symptomatic and confirmed SARS-CoV-2 infection (Covid-ESKD) during the study period, but seven were excluded because they did not undergo hemodialysis when the Covid-19 diagnosis was made, leaving 107 Covid-ESKD patients for the analysis. Confirmed cases of Covid-19 were defined as a positive RT-PCR assay result from a nasopharyngeal swab. Each Covid-ESKD patient was arbitrarily matched with a No-Covid-ESKD patient at the same calendar time (1:1) (Supplementary Figure S1). The Institutional Review Board of the Oswaldo Cruz University Hospital/Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) Ethics Committee approved this study (CAAE 61782422.3.0000.5192) and waived the requirement for informed consent.

Variables

Baseline clinical variables were collected at the time of Covid-19 symptoms onset in Covid-ESKD participants and at the same calendar time in matched No-Covid-ESKD participants and comprised the following data: sex, age, body mass index, chronic kidney disease etiology, hemodialysis vintage, epoetin use, Covid-19 vaccination, history of hypertension, previous stroke, coronary heart disease, diabetes mellitus, heart failure, obesity, lung disease, HIV/AIDS, malignancy, and rheumatologic disease. These data were also used to create the Charlson Comorbidity Index Score [19]. The patients were considered vaccinated for Covid-19 if they received at least one dose of any Covid-19 vaccine.

Data on predialysis BP (one measurement obtained before dialysis), intradialytic BP (mean of all intradialytic BP measurements obtained with 30-min intervals), postdialysis BP (one measurement obtained after dialysis), ultrafiltration (UF) rate, interdialytic weight gain (IDWG), dry weight (DW), predialysis weight and postdialysis weight, were collected from all dialysis sessions of five different periods: 1) from 60 to 30 days before Covid-19 symptoms onset (2-months-before-illness); 2) from 7 days to

the day before Covid-19 symptoms onset (1-week-before-illness); 3) from the day of Covid-19 symptoms onset to 14 days after (acute-illness); 4) from 30 to 60 days after the end of Covid-19 symptoms (1-month-after-illness); and 5) from 90 to 120 days after the end of Covid-19 symptoms (3-months-after-illness). The first three periods were also considered for the No-Covid-ESKD participants, who were matched to the Covid-ESKD participants during the same calendar time. The values of predialysis, intradialytic, and postdialysis BP, UF rate, IDWG, DW, predialysis weight, and postdialysis weight for each patient in the aforementioned periods were calculated as the mean of all corresponding measures performed during the time span of each period.

Trained dialysis technicians or nurses obtained BP measurements from sitting patients using an oscillometric BP monitor lodged in the dialysis machines (Fresenius 4008; Fresenius). Data on antihypertensive medication use and serum hemoglobin levels during the study period were also collected. The assistant nephrologist determined the patient's DW based on a physical examination and the patient's ability to tolerate weight. The signs and symptoms used to determine this tolerance were edema, cramps, need for saline solution during the hemodialysis session, or symptomatic hypotension [20]. Body bioimpedance spectroscopy (BCM – Body Composition Monitor IFU-PT 12A-2018, Fresenius Medical Care LTDA) was used as a complementary method to adjust the DW when the nephrologist deemed necessary. IDWG was calculated as the patient's weight at the beginning of each hemodialysis session (predialysis weight) minus the weight after each session (postdialysis weight) divided by DW, and expressed as a percentage of change. The UF rate was calculated as follows: $(\text{predialysis weight} - \text{postdialysis weight [mL]}) / \text{delivered treatment time (h)} / \text{postdialysis weight (kg)}$.

Outcomes

The main outcomes were Covid-19 hospitalization and all-cause deaths censored to November 1st 2022. The clinical status was assessed by medical chart review, and the start of follow-up was considered as the day of Covid-19 symptoms onset for each Covid-ESKD patient, and the same calendar time for a matched No-Covid-ESKD patient. Covid-19 hospitalization was considered when hospital records indicated that admission was associated with Covid-19 infection. Death and the cause of death were ascertained through a medical chart review.

Statistical analysis

Continuous variables with a normal distribution are presented as mean $\pm$ standard deviation, whereas those without a normal distribution are presented as median (25th and 75th percentiles). Categorical variables are presented as proportions. The following statistical tests were used to compare variables between the two groups: Student's t-test for continuous variables with normal distribution, Mann-Whitney U test for continuous variables without normal distribution, and chi-square test for categorical variables. One-way analysis of variance for repeated measures followed by the Holm-Sidak method for pairwise comparisons and the Friedman's test were used to compare differences in the variables with normal and non-normal distributions, respectively, throughout the studied time points within the Covid-ESKD and No-Covid-ESKD groups. Multivariable logistic regression analysis was used to evaluate the variables independently associated with Covid-19 hospitalization in the Covid-ESKD group. Age, sex, and variables that were significantly different between hospitalized and non-hospitalized patients were included as independent variables in the multivariate logistic model. The cumulative mortality rate was calculated using the Kaplan–Meier method and comparisons between the curves were made using the log-rank test. Multivariate Cox regression analysis was used to evaluate the variables associated with death in Covid-ESKD patients. The adjusted Cox regression model included age, sex, and variables that were significantly different between patients who died and those who did not as independent variables. The proportional hazards assumption was tested for the model, and a violation was detected in the association between Covid-19 hospitalization and death. Therefore, we also assessed the relationship over more restricted time intervals by dividing the follow-up period into less than or more than 90 days. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics 28.0.1 and Stata software V.14.2 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA).

Results

Characteristics of Covid-ESKD and No-Covid-ESKD participants

Covid-ESKD ($n = 107$; 54% females; age = 60.8 ± 17.7 years) and No-Covid-ESKD ($n = 107$; 62% females; age = 58.4 ± 14.6 years) patients had similar baseline characteristics, except for a lower Covid-19 vaccination rate in the Covid-ESKD group

(59% vs. 72%; $p = 0.044$) (Table 1). Results of repeated measures analysis showed that Covid-ESKD patients had greater intradialytic and postdialysis systolic BP (SBP) and lower predialysis weight, postdialysis weight, UF rate, and IDWG during acute illness compared to 1-week-before-illness, while these changes were not observed in No-Covid-ESKD patients (Table 2). Furthermore, no significant differences were found in the prescription of antihypertensive medications before and after acute illness among surviving Covid-ESKD patients (Supplementary Table S1).

Covid-19 hospitalization

Among the 107 Covid-ESKD patients, 18 (17%) were hospitalized due to Covid-19. Notably, all Covid-ESKD patients who were hospitalized reported experiencing dyspnea before hospitalization. Covid-ESKD patients who were hospitalized were older (68.7 ± 15.7 vs. 59.2 ± 17.7 years; $p = 0.037$) who were less likely to be vaccinated for Covid-19 (27.8 vs. 65.2%; $p = 0.003$), had a higher prevalence of heart failure (38.9 vs. 15.7%, $p = 0.024$), and were more likely to have lower UF rate (4.6 ± 3.3 vs. 6.9 ± 4.0 mL/Kg/h; $p = 0.025$) and a trend toward lower IDWG (1.9 ± 1.6 vs. 2.7 ± 1.7 ; $p = 0.08$) during acute-illness than those who did not require hospitalization (Supplementary Table S2). When comparing the dialysis parameters of volume status between acute-illness and 1-week-before-illness, hospitalized patients had higher increases in predialysis SBP ($p = 0.002$) and intradialytic SBP ($p = 0.048$) from 1-week-before-illness to acute-illness than those who were not hospitalized (Supplementary Table S3).

Further results of unadjusted logistic regression analysis in Covid-ESKD patients showed that Covid-19 hospitalization was inversely associated with UF rate (odds ratio, 95%CI = 0.82, 0.69–0.98; $p = 0.026$) at acute-illness, and directly associated with the difference in predialysis SBP (Δ predialysisSBP) (odds ratio, 95%CI = 1.05, 1.01–1.08; $p = 0.004$) between acute-illness and 1-week-before-illness (Figure 1).

Multivariable logistic regression analysis including age, sex, heart failure, Covid-19 vaccination, UF rate at acute-illness and Δ predialysisSBP between acute-illness and 1-week-before-illness demonstrated that only Δ predialysisSBP between acute-illness and 1-week-before-illness (odds ratio, 95%CI = 1.06, 1.02–1.10; $p = 0.004$) and Covid-19 vaccination (odds ratio, 95%CI=0.16, 0.04–0.69; $p = 0.014$) were independently associated with Covid-19 hospitalization (Supplementary Table S4).

All-cause death

During a median follow-up of 286 days (range, 276–591), there were 28 (26%) and 4 (4%) deaths among Covid-ESKD and No-Covid-ESKD patients, respectively, which resulted in an unadjusted mortality hazard ratio of 7.55 (95%CI, 2.65–21.54) ($p < 0.001$). As observed in the Kaplan–Meier curves (Figure 2), some of the excessive deaths in Covid-ESKD patients occurred in the first 90 days of follow-up, even though the mortality curves of the studied groups continued to progressively diverge afterwards. Covid-ESKD patients died due to Covid-19 infection ($n = 12$), cardiovascular diseases ($n = 5$), infection/sepsis ($n = 7$), fatal bleeding ($n = 3$), and cancer ($n = 1$), whereas non-Covid-ESKD patients died due to cardiovascular diseases ($n = 3$) and sepsis ($n = 1$).

Covid-ESKD patients who died were more likely to be older (71.4 ± 13.5 vs. 57.0 ± 13.5 years; $p < 0.001$), had higher risk of heart failure (35.7 vs. 17.9%; $p = 0.013$), previous stroke (21.4 vs. 3.8%; $p = 0.004$), lung disease (14.3 vs. 2.5%; $p = 0.020$) and higher Charlson Comorbidity Index (5 [3–6] vs. 3 [2–4]; $p = 0.002$), to use statins (60.7 vs. 30.4%; $p = 0.005$) and beta-blockers (64.3 vs. 38.0%; $p = 0.016$), to be hospitalized due to Covid-19 (42.9 vs. 7.6%; $p < 0.001$), and to have lower Covid-19 vaccination rate (35.7 vs. 67.1%; $p = 0.004$) and UF rate at acute-illness (4.7 ± 2.9 vs. 7.1 ± 4.2 mL/Kg/h; $p = 0.006$) than those who survived (Supplementary Table S5). Conversely, there were no differences in the dialysis parameters of volume status between 1-week-before-illness and acute-illness between Covid-ESKD patients who died or survived (Supplementary Table S6).

Results of multivariable Cox-regression analysis including age, sex, heart failure, stroke, lung disease, Charlson Comorbidity Index, hospitalization due to Covid-19, Covid-19 vaccination and UF rate at acute-illness showed that only Covid-19 hospitalization (hazard ratio, 95%CI = 5.17, 2.07–12.96; $p < 0.001$) and age (hazard ratio, 95%CI = 1.05, 1.01–1.08; $p = 0.008$) were independently associated with all-cause mortality in Covid-ESKD patients (Supplementary Table S7). However, violation of the proportional hazard assumption ($p < 0.001$) was observed for the association between Covid-19 hospitalization and death, such that the risk associated with Covid-19 hospitalization was greater during the early follow-up period. Indeed, adjusted Cox-regression analyses showed that Covid-19 hospitalization was associated with a higher risk of death up to 90 days of follow-up (hazard ratio, 95% CI = 15.53, 4.04–59.62; $p < 0.001$) but not afterwards (hazard ratio, 95% CI = 0.26, 0.03–2.22; $p = 0.22$).

To further summarize the results, the combined predictors of Covid-19 hospitalization and all-cause death are shown in a single direct acyclic graph (Figure 3).

Discussion

The present study evaluated the clinical characteristics and dialysis parameters of volume status associated with SARS-CoV-2 infection and Covid-19 prognosis in a population undergoing maintenance hemodialysis and provided three major results. First, Covid-ESKD patients had increased intradialytic and postdialysis SBP and decreased predialysis weight, postdialysis weight, UF rate, and IDWG during acute illness compared to 1-week-before-acute-illness. Second, among Covid-ESKD patients, the lack of SARS-CoV-2 vaccination and larger increases in predialysis SBP during acute illness compared to 1-week-before-acute-illness were independently associated with hospitalization due to Covid-19. Third, hospitalization due to Covid-19 and age were independent predictors of all-cause mortality in Covid-ESKD patients. In general, the present findings indicate that the dialysis parameter of volume status is influenced by SARS-CoV-2 infection and may have a prognostic value in patients with Covid-19.

One major finding of the present study was that acute Covid-19 illness was associated with variations in dialysis parameters of volume status compared with 1-week-before-illness. Although Covid-ESKD patients did not show a significant change in predialysis SBP during the acute illness, they showed an increase in intradialytic and postdialysis SBP coupled with a decrease in the UF rate during that period. The absence of the expected reduction in intradialytic and post-dialysis SBP, along with a decreased UF rate indicate that Covid-19 patients still have too much fluid in their body. In addition, their pre- and post-dialysis weights and IDWG decreased, whereas their DW remained unchanged during acute illness. These findings suggest that Covid-ESKD patients might have experienced an overestimation of DW during acute illness due to total weight loss that did not translate into an equivalent DW adjustment. Previous data have shown that patients with acute Covid-19 may experience weight reduction [21,22]. Furthermore, among maintenance hemodialysis patients, those who do not gain as much weight as usual between dialysis sessions are considered more likely to have an undetected SARS-CoV-2 infection [23]. Therefore, weight change seems to be a common manifestation of SARS-CoV-2 infection among patients undergoing maintenance hemodialysis and should be systematically evaluated.

Our analysis also revealed that Covid-ESKD patients who were hospitalized had a lower UF rate during acute illness along with greater increases in SBP from 1-week-before-illness to acute-illness compared to those who were not hospitalized. Importantly, predialysis SBP variation from 1-week-before-illness to acute-illness was an independent and robust predictor of hospitalization. Considering that BP is a parameter usually associated with volume overload in hemodialysis patients and that UF rate is usually defined before dialysis onset based on DW estimation, these findings suggest that a subclinical state of hypervolemia not identified by the nephrologist's clinical judgment during acute Covid-19 illness might have contributed to the hospitalization of patients [20]. In this regard, there is robust evidence that hypervolemia is associated with worse outcomes among No-Covid-ESKD patients.^{12,14} Additionally, Covid-19 patients frequently exhibit intense pulmonary inflammation and may develop pulmonary interstitial edema even under small increases in intravascular volume [17,24]. In agreement with these assumptions, we found that all Covid-ESKD patients who were hospitalized reported experiencing dyspnea before hospitalization. Conversely, it could be argued that the lower UF rate in hospitalized patients might be a result of hemodynamic instability and hypotension during dialysis due to SARS-CoV-2 infection. However, this assumption seems improbable because Covid-ESKD hospitalized patients had an elevated average SBP (>140 mmHg) throughout the intradialytic and postdialysis periods during acute illness. Taken together, these findings have several clinical implications. First, they suggested that ESKD patients who experienced marked increases in predialysis BP during acute illness in comparison with 1-week-before-illness might be hypervolemic and at a higher risk of adverse evolution and, therefore, would require further DW and UF rate adjustments. Second, they underscored how challenging it is to accurately estimate DW among patients undergoing maintenance hemodialysis under acute disease scenarios. In this context, the use of alternative strategies, rather than the usual approach currently recommended to estimate DW in clinical practice, may be necessary to provide adequate fluid removal in this population [25,26].

Some of the results of this study require further investigation. First, Covid-19 vaccination was associated with an 84% reduction in Covid-19 hospitalizations in the COVID-ESKD group. This finding is similar to that reported by Ashby et al., who showed a 75% lower risk of Covid-19 hospitalization after vaccination in alternative ESKD patients, underscoring the vaccine's protective effect against severe Covid-19

disease [27]. Second, Covid-19 hospitalization and age were independently associated with all-cause death, thus confirming that these variables are significant predictors of adverse prognosis in Covid-19 disease [28-30]. Third, we observed sustained increased mortality after the acute phase of Covid-19 in the Covid-ESKD group relative to the No-Covid-ESKD group, which reproduces data obtained in ESKD and national cohorts and reinforces the long-term deleterious effects of SARS-CoV-2 infection [31,32]. Notably, most deaths not directly related to Covid-19 in the Covid-ESKD group were due to cardiovascular diseases and non-Covid infections, which is consistent with previous studies [31]. Overall, the similarities of our results with data reported in the literature strengthen the validity of our findings.

This study has some limitations. First, this was an observational retrospective study; therefore, the reported associations may not be causal. Secondly, the relatively small sample size may have limited the ability to detect further relevant associations. Third, volemic status was not evaluated using complementary methods during the acute phase of the disease. Fourth, the inclusion of controls was arbitrary, which might have potentially led to inclusion bias. However, to the best of our knowledge, this is the first study that comprehensively evaluated the BP behavior and dialysis parameters of volume status in Covid-ESKD patients from several months before up to several months after the onset of acute Covid-19 illness.

Conclusions

In conclusion, increased BP during acute Covid-19 illness and lack of vaccination for Covid-19 are predictors of hospitalization for Covid-19 among Covid-ESKD patients, while hospitalization and age are risk factors for all-cause death. These data might help identify high-risk dialysis patients who would require closer surveillance during acute Covid-19 illness.

Disclosure

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding sources

This study was supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; grant 310869/2021-8 to Dr. Nadruz).

Author Contributions

Rodrigo Bezerra: Conceptualization, data curation, investigation, methodology, formal analysis, resources, validation, writing, review, and editing.

Audes D.M. Feitosa, Odilson M. Silvestre, Miguel M. Fernandes-Silva, Roberto B. Amazonas, Flavio Teles, Cibele Isaac Saad, Jose Luiz Lima Filho, Andrei C. Sposito: Visualization, data analysis and interpretation, writing – review & editing.

Wilson Nadruz Jr: Conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, project administration, resources, visualization, writing – original draft, writing – review, and editing.

Data availability statement

Data available under reasonable request

References

1. Seidel M, Hölzer B, Appel H, et al. Impact of renal disease and comorbidities on mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a multicenter experience from Germany. *J Nephrol.* 2020;33(5):871-874. doi:[10.1007/s40620-020-00828-8](https://doi.org/10.1007/s40620-020-00828-8)
2. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):378-395. doi:[10.1038/s41581-022-00542-7](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00542-7)
3. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;98(6):1540-1548. doi:[10.1016/j.kint.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006)
4. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4):A7-A8. doi:[10.1053/j.ajkd.2021.01.002](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002)
5. Weinhandl ED, Gilbertson DT, Wetmore JB, Johansen KL. COVID-19–Associated Decline in the Size of the End-Stage Kidney Disease Population in the United States. *Kidney Int Reports.* 2021;6(10):2698-2701. doi:[10.1016/j.ekir.2021.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.019)
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

7. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1409-1415. doi:[10.1681/ASN.2020040470](https://doi.org/10.1681/ASN.2020040470)
8. Ran J, Song Y, Zhuang Z, et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res*. 2020;43(11):1267-1276. doi:[10.1038/s41440-020-00541-w](https://doi.org/10.1038/s41440-020-00541-w)
9. Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010;56(3):512-517. doi:[10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154815](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154815)
10. Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA, et al. Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: Effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2000;57(3):1141-1151. doi:[10.1046/j.1523-1755.2000.00941.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00941.x)
11. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1574-1579. doi:[10.1093/ndt/gfn707](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn707)
12. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G, et al. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(11):2332-2338. doi:[10.1093/ndt/gfg371](https://doi.org/10.1093/ndt/gfg371)
13. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-1317. doi:[10.1016/j.kint.2019.02.022](https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022)
14. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*. 2009;119(5):671-679. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807362](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807362)
15. Prisk GK, Olfert IM, Arai TJ, Wagner PD, Hopkins SR. Rapid intravenous infusion of 20 ml/kg saline does not impair resting pulmonary gas exchange in the healthy human lung. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):53-59. doi:[10.1152/japplphysiol.00787.2009](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00787.2009)
16. Muir AL, Flenley DC, Kirby BJ, Sudlow MF, Guyatt AR, Brash HM. Cardiorespiratory effects of rapid saline infusion in normal man. *J Appl Physiol*. 1975;38(5):786-775. doi:[10.1152/jappl.1975.38.5.786](https://doi.org/10.1152/jappl.1975.38.5.786)
17. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular

- Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. doi:[10.1056/nejmoa2015432](https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432)
18. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med*. 2021;46(January):204-211. doi:[10.1016/j.ajem.2020.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.009)
 19. E C. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
 20. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): A randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009;53(3):500-507. doi:[10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125674](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125674)
 21. Di Filippo L, De Lorenzo R, D'Amico M, et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(4):2420-2426. doi:[10.1016/j.clnu.2020.10.043](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.043)
 22. Damayanthi HDWT, Prabani KIP. Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95(January):104411. doi:[10.1016/j.archger.2021.104411](https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104411)
 23. Monaghan CK, Larkin JW, Chaudhuri S, et al. Machine Learning for Prediction of Patients on Hemodialysis with an Undetected SARS-CoV-2 Infection. *Kidney360*. 2021;2(3):456-468. doi:[10.34067/kid.0003802020](https://doi.org/10.34067/kid.0003802020)
 24. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749-776. doi:[10.1016/j.ccc.2021.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003)
 25. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(2):392-403.
 26. Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Towards improved cardiovascular management: The necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2965-2971. doi:[10.1093/ndt/gfn228](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn228)
 27. Ashby DR, Caplin B, Corbett RW, et al. Severity of COVID-19 after Vaccination among Hemodialysis Patients An Observational Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(6):843-850. doi:[10.2215/CJN.16621221](https://doi.org/10.2215/CJN.16621221)
 28. Weinhandl ED, Wetmore JB, Peng Y, Liu J, Gilbertson DT, Johansen KL. Initial effects of COVID-19 on patients with ESKD. *J Am Soc Nephrol*.

- 2021;32(6):1444-1453. doi:[10.1681/ASN.2021010009](https://doi.org/10.1681/ASN.2021010009)
29. Dashtban A, Mizani MA, Denaxas S, et al. A retrospective cohort study measured predicting and validating the impact of the COVID-19 pandemic in individuals with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;(June). doi:[10.1016/j.kint.2022.05.015](https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.015)
 30. El Karoui K, De Vriese AS. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney Int.* 2022;101(5):883-894. doi:[10.1016/j.kint.2022.01.022](https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.01.022)
 31. Uusküla A, Jürgenson T, Pisarev H, et al. Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection: A national cohort study from Estonia. *Lancet Reg Heal - Eur.* 2022;18. doi:[10.1016/j.lanepe.2022.100394](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100394)
 32. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, et al. The Longitudinal Evolution of Post-COVID-19 Outcomes Among Hemodialysis Patients in Turkey. *Kidney Int Reports.* 2022;7(6):1393-1405. doi:[10.1016/j.ekir.2022.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.03.017)

Supplementary Material

Supplemental Figure S1. Study population.

Supplementary Table S1. Dialysis parameters, hemoglobin levels, and antihypertensive medication use among all surviving Covid-ESKD patients (n = 79) throughout the study period.

Supplementary Table S2. Baseline characteristics of patients with Covid-19.

Supplementary Table S3. Dialysis parameters between the week before illness and acute illness periods among hospitalized or not.

Supplementary Table S4. Multivariable logistic regression analysis for hospitalization among Covid-ESKD patients.

Supplementary Table S5. Baseline characteristics of Covid-ESKD patients who died or were alive at the end of follow-up.

Supplementary Table S6. Dialysis parameters between weeks before illness and acute illness periods among Covid-ESKD patients who died or survived at follow-up.

Supplementary Table S7. Multivariate Cox regression analysis of mortality among Covid-ESKD patients

Table 1. Baseline Characteristics of Covid-ESKD and No-Covid- ESKD patients.

Variables	Covid-ESKD (n = 107)	No-Covid-ESK (n = 107)	p-value
Age, years	60.8 ± 17.7	58.4 ± 14.6	0.29
Male sex, %	61.7	54.2	0.27
Body mass index, kg/m ²	25.1 ± 4.9	25.3 ± 5.5	0.78
Dialysis vintage, months	34 [12–72]	39 [11–73]	0.35
Chronic kidney disease etiology, %			0.74
Diabetes	31.8	31.8	
Hypertension	18.7	12.1	
Glomerulonephritis	15.9	13.1	
APKD	2.8	6.5	
Unknown	23.2	25.3	
Others	7.5	11.2	
Hypertension, %	86.0	93.5	0.07
Diabetes, %	42.1	43.0	0.89
Coronary Heart Disease, %	20.6	27.1	0.26
Heart Failure, %	19.6	21.5	0.74
Stroke, %	8.4	5.6	0.42
Obesity, %	8.4	16.8	0.06
Lung Disease, %	5.6	5.6	1.00
Charlson Comorbidity Index	4 [2-5]	4 [2-5]	0.74
Epoetin, %	87.9	85.0	0.55
Insulin, %	20.6	28	0.20
Antiplatelets, %	26.2	30.8	0.45
Statins, %	38.7	49.5	0.11
Nº of antihypertensive medications	1 [0-2]	1 [1-2]	0.12
Antihypertensive medications, %	73.8	80.4	0.25
ACE inhibitors	1.9	6.5	0.09
Angiotensin receptor blockers, %	32.7	31.8	0.88
Calcium-channel blockers, %	26.2	31.8	0.37
Beta-blockers, %	44.9	46.7	0.78
Furosemide, %	13.1	10.3	0.52

Clonidine/Methyldopa, %	13.1	16.8	0.44
Hydralazine/Minoxidil, %	10.3	12.1	0.66
Covid-19 vaccine, %	58.9	72.0	0.044

Student's t-test, Mann-Whitney U test, and chi-square test were used to compare continuous variables with normal distribution, continuous variables without normal distribution, and categorical variables, respectively.

APKD – Autosomal dominant polycystic kidney disease; ACE – angiotensin-converting enzyme; ESKD –end-stage kidney disease

Table 2. Repeated measures analyses of dialysis parameters and antihypertensive medications in Covid-ESKD and No-Covid-ESKD patients.

Variables	Covid-ESKD (n = 107)				No-Covid-ESKD (n = 107)			
	2-months- before-illness	1-week- before-illness	acute-illness	p- value*	2-months- before- illness	1-week- before-illness	acute-illness	p- value*
Blood pressure (mmHg)								
Predialysis SBP	147.8 ± 21.9	147.3 ± 25.8	149.7 ± 22.9	0.21	149.6 ± 19.9	149.7 ± 21.5	151.7 ± 21.7	0.22
Predialysis DBP	74.8 ± 11.3	75.4 ± 13.9	75.2 ± 12.5	0.78	75.3 ± 12.8	76.0 ± 13.1	75.7 ± 14.6	0.73
Intradialytic SBP	142.2 ± 20.1†	142.6 ± 19.9†	147.9 ± 19.3	<0.001	147.0 ± 18.7	146.0 ± 21.5	147.9 ± 21.7	0.25
Intradialytic DBP	73.4 ± 10.9	73.7 ± 11.4	75.2 ± 11.3	0.05	74.3 ± 10.8	74.5 ± 12.4	74.4 ± 12.4	0.97
Postdialysis SBP	142.5 ± 19.8†	141.9 ± 20.7†	147.8 ± 19.4	<0.001	146.0 ± 16.7	147.0 ± 20.2	147.3 ± 19.7	0.54
Postdialysis DBP	73.6 ± 10.6†	74.7 ± 11.6	76.4 ± 12.0	0.018	75.7 ± 8.8	76.3 ± 10.7	75.8 ± 10.7	0.70
UF Rate. mL/kg/h	7.2 ± 3.1†	7.2 ± 3.8†	6.5 ± 4.0	0.015	7.6 ± 3.3	7.9 ± 3.6	7.8 ± 3.6	0.30
Dry weight. kg	68.9 ± 17.7	68.9 ± 17.7	68.8 ± 17.8	0.67	70.1 ± 17.3	70.1 ± 17.4	70.1 ± 17.5	0.73
Predialysis weight. kg	71.7 ± 18.6†	71.6 ± 18.7†	71.0 ± 18.5	<0.001	72.9 ± 18.1	72.9 ± 18.3	73.0 ± 18.2	0.85
Postdialysis weight. kg	69.7 ± 18.3	69.6 ± 18.4†	69.3 ± 18.3	0.036	70.7 ± 17.7	70.7 ± 17.8	70.8 ± 17.7	0.70
IDWG. %	2.9 ± 1.4†	3.0 ± 1.8†	2.5 ± 1.7	0.006	3.14 ± 1.41	3.2 ± 1.7	3.1 ± 1.6	0.88
Nº of antihypertensive medications	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	0.89	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0.93
Hemoglobin. g/dL	10.9 ± 1.7	11.1 ± 1.8	11.0 ± 1.7	0.30	11.4 ± 1.7	11.5 ± 1.6	11.5 ± 1.6	0.73

* One-way analysis of variance for repeated measures and the Friedman's test were used to compare variables with normal and non-normal distributions within each group.

† $p < 0.05$ compared to acute-illness period using the Holm-Sidak method.

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; UF, ultrafiltration; IDWG, interdialytic weight gain

Figure 1. Univariate logistic regression between hospitalization due to Covid-19 and relevant hemodialysis variables among Covid-ESKD patients.

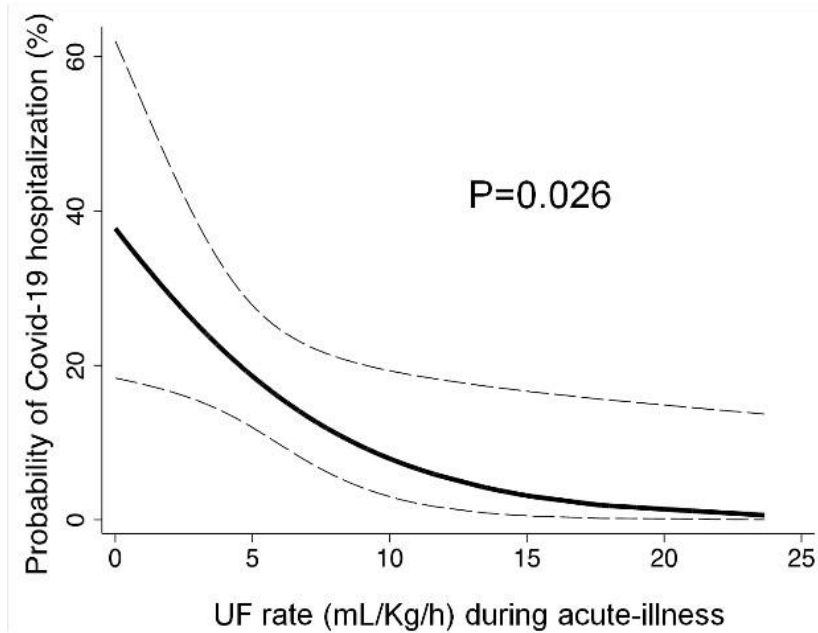
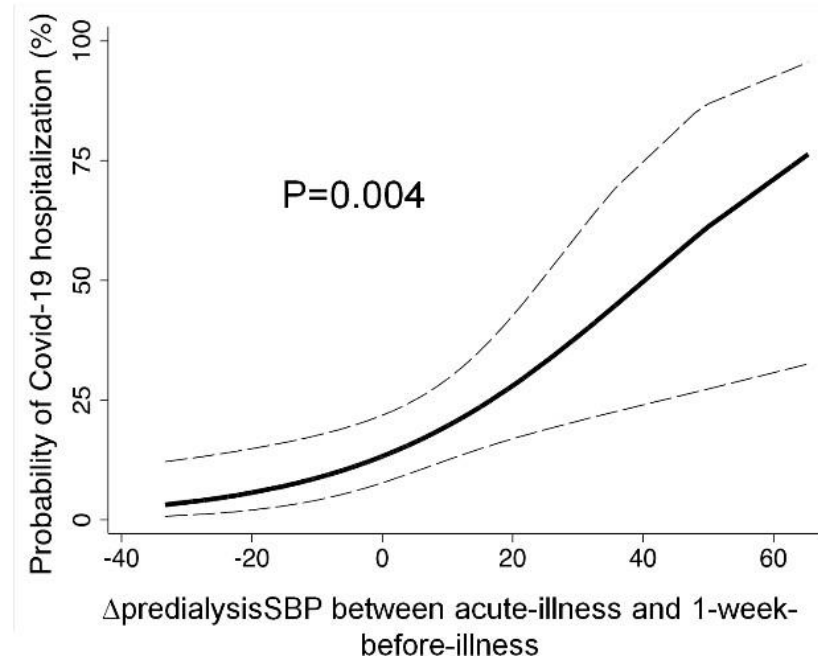
A**B**

Figure 2. Kaplan-Meier curves for all-cause mortality.

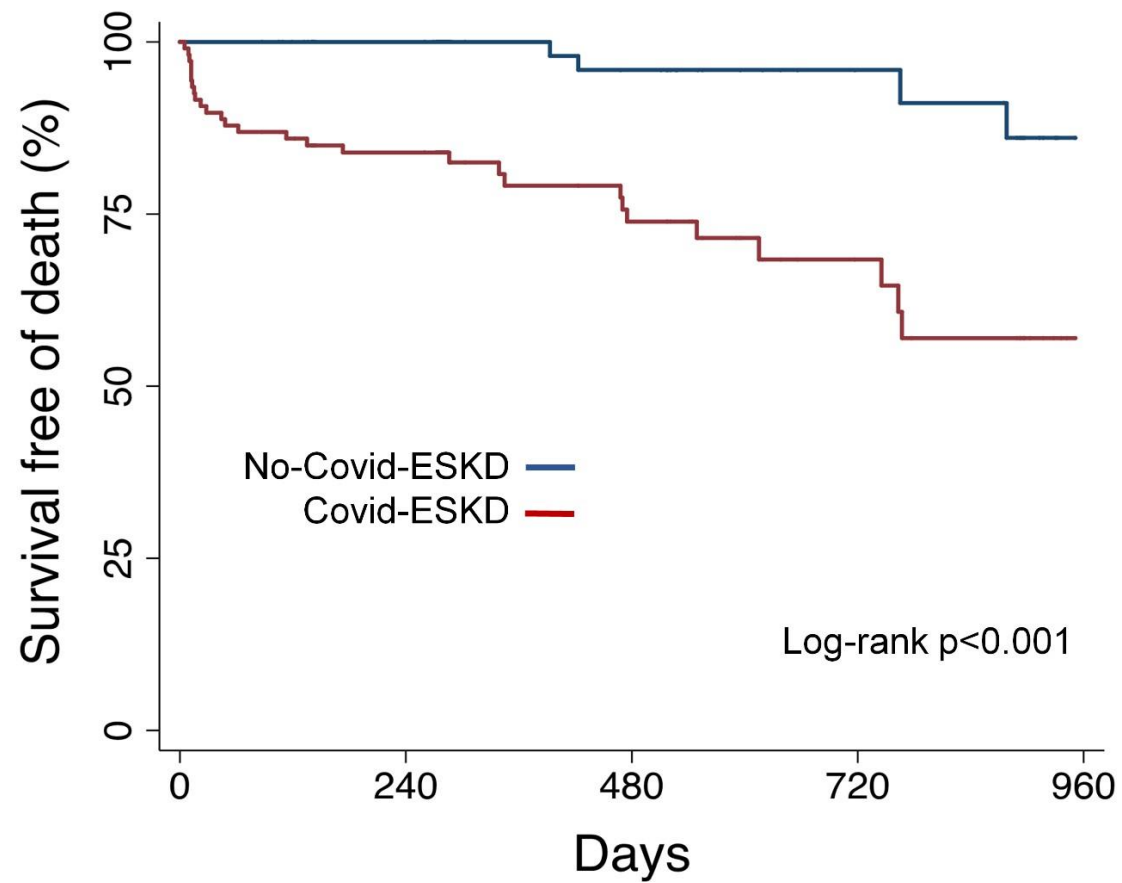
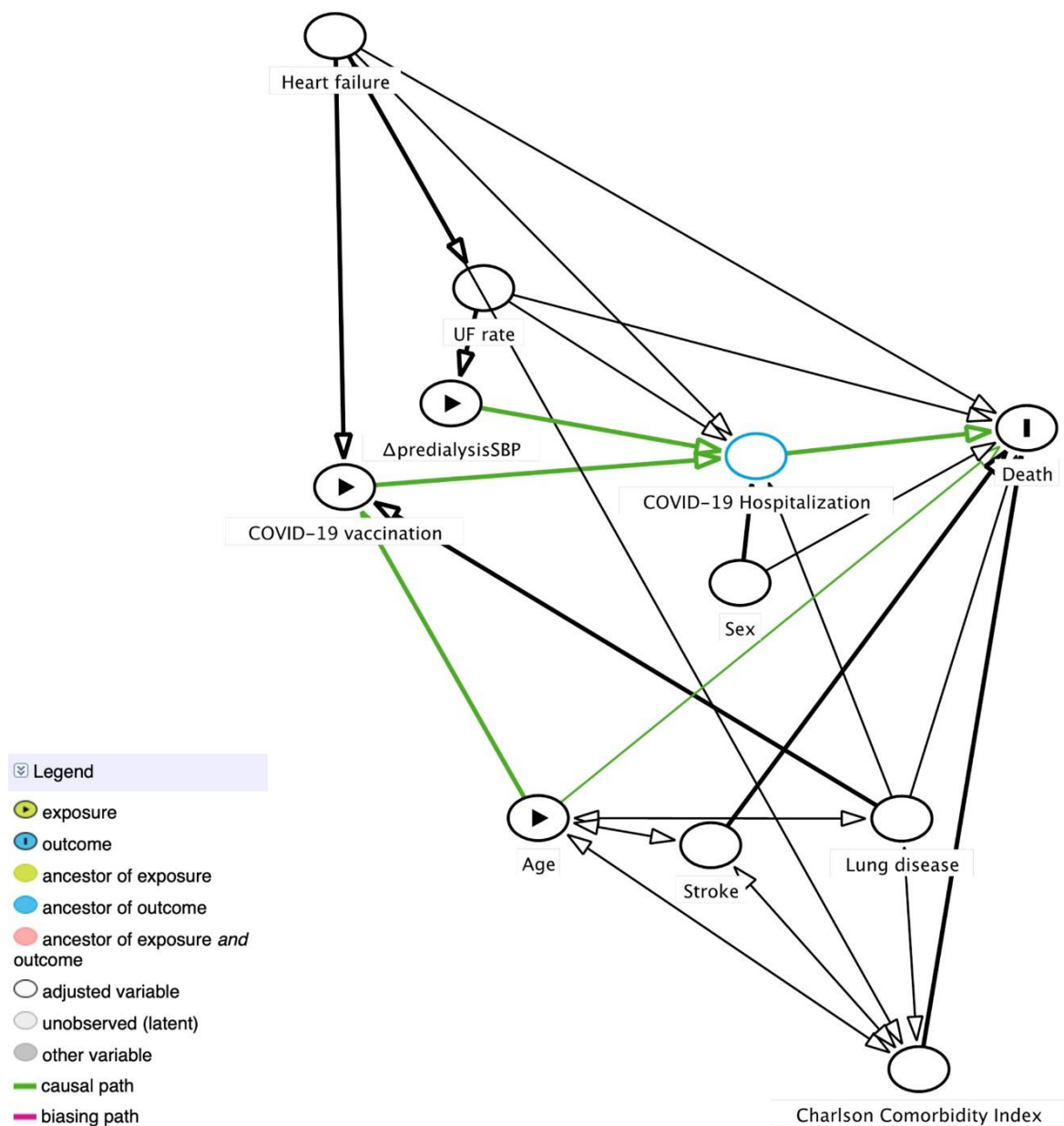
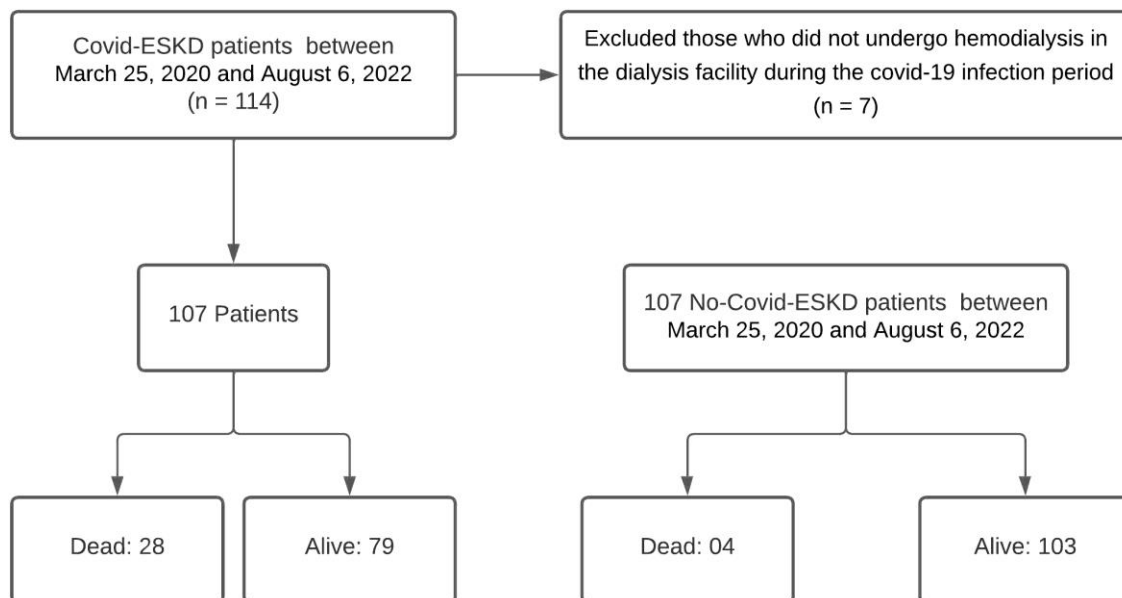


Figure 3. Directed acyclic graph (DAG) showing the predictors of the studied outcomes.



Δ predialysisSBP – difference in predialysis systolic blood pressure between acute-illness and 1-week-before-illness

Supplementary Figure S1. Study Population.

Supplementary Table S1. Dialysis parameters, hemoglobin levels and antihypertensive medication use among all surviving Covid-ESKD patients (n =79) throughout the studied time points.

Variables	2-months- before- illness	1-week- before- illness	acute- illness	1- month- after- illness	3- months- after- illness	p- value*
Blood pressure, mmHg						
Predialysis SBP	147.1 ± 20.2	148.8 ± 23.6	148.6 ± 22.2	149.6 ± 21.9	147.3 ± 21.5	0.57
Predialysis DBP	74.9 ± 76.1	76.4 ± 13.8	74.9 ± 11.7	75.7 ± 12.9	75.1 ± 13.4	0.59
Intradialytic SBP	140.9 ± 18.5†	142.0 ± 18.2†	146.3 ± 18.6	144.5 ± 20.2	141.4 ± 18.8†	0.025
Intradialytic DBP	73.3 ± 10.9	73.9 ± 11.4	74.8 ± 10.7	73.9 ± 11.4	72.9 ± 12.6	0.33
Postdialysis SBP	140.5 ± 18.4†	141.2 ± 19.4†	146.2 ± 19.2	143.4 ± 18.3	140.2 ± 17.0†	0.007
Postdialysis DBP	73.1 ± 10.7†	75.5 ± 11.6	76.6 ± 10.5	74.8 ± 11.8	73.2 ± 10.9†	0.002
Dry weight, kg	70.3 ± 19.3	70.3 ± 19.4	70.3 ± 19.5	69.9 ± 19.2	69.8 ± 19.5	0.05
Predialysis weight, kg	73.2 ± 20.1†	73.3 ± 20.3†	72.7 ± 20.2	72.8 ± 20.1	72.7 ± 20.2	0.026
Postdialysis weight, kg	71.1 ± 19.9	71.2 ± 20.0†	70.8 ± 20.0	70.6 ± 19.9	70.5 ± 19.9	0.017
UF Rate, mL/kg/h	7.7 ± 3.2	7.8 ± 3.7	7.3 ± 4.2	7.7 ± 3.5	8.2 ± 3.7	0.11
IDWG, %	3.1 ± 1.4†	3.1 ± 1.9†	2.7 ± 1.5	3.2 ± 1.5†	3.2 ± 1.6†	0.018
Nº of antihypertensive medications	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	0.65

Hemoglobin, g/dL	10.8 ± 1.7	11.0 ± 1.8	11.1 ± 1.7	10.8 ± 1.7	11.1 ± 1.5	0.23
------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

* One-way analysis of variance for repeated measures and the Friedman's test were used to compare variables with normal and non-normal distribution within each group, respectively

† p<0.05 compared to acute-illness period using the Holm-Sidak method.

SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; UF – ultrafiltration; IDWG - interdialytic weight gain

Supplementary Table S2. Baseline Characteristics of Covid-ESKD patients who were hospitalized or not due to Covid-19.

Variables	No hospitalization (n=89)	Hospitalization (n=18)	p-value
Age, years	59.2 ± 17.7	68.7 ± 15.7	0.037
Male sex, %	51.7	66.7	0.24
Body mass index, kg/m ²	25.2 ± 4.7	25.0 ± 5.7	0.91
Dialysis vintage, months	42 [14, 73]	26 [4, 73]	0.17
Chronic kidney disease etiology, %			0.59
Diabetes	28.1	50.0	
Hypertension	20.2	11.1	
Glomerulonephritis	18.0	5.6	
APKD	3.4	0	
Unknown	22.5	27.8	
Others	7.8	5.5	
Hypertension, %	86.5	83.3	0.72
Diabetes, %	40.4	50	0.45
Coronary Heart Disease, %	21.3	16.7	0.65
Heart Failure, %	15.7	38.9	0.024
Stroke, %	7.9	11.1	0.65
Obesity, %	7.9	11.1	0.65
Lung Disease, %	4.5	11.1	0.27

Charlson Comorbidity Index	4 [2-5]	4 [3-5]	0.13
Epoetin, %	87.6	88.9	0.88
Insulin, %	18	33.3	0.14
Antiplatelets, %	25.8	27.8	0.86
Statins, %	37.1	44.4	0.56
Nº of antihypertensive medications	1 [0-2]	1 [1-2]	0.95
Antihypertensive medications, %	71.9	83.3	0.31
ACE inhibitors	2.2	0	0.52
Angiotensin receptor blockers, %	34.8	22.2	0.30
Calcium-channel blockers, %	23.6	38.9	0.18
Beta-blockers, %	41.6	61.1	0.13
Furosemide, %	11.2	22.2	0.21
Clonidine/Methyldopa, %	12.4	16.7	0.62
Hydralazine/Minoxidil, %	11.2	5.6	0.47
Covid-19 vaccine, %	65.2	27.8	0.003
Acute illness period			
Blood pressure, mmHg			
Predialysis SBP	148.5 ± 22.2	155.7 ± 26.3	0.23
Predialysis DBP	75.4 ± 11.3	74.4 ± 17.3	0.76
Intradialytic SBP	146.9 ± 19.1	153.1 ± 20.3	0.22
Intradialytic DBP	75.3 ± 10.9	74.4 ± 13.4	0.76
Postdialysis SBP	147.3 ± 19.2	150.6 ± 20.6	0.51
Postdialysis DBP	77.0 ± 10.4	73.7 ± 18.2	0.30
UF Rate, mL/kg/h	6.9 ± 4.0	4.6 ± 3.3	0.025
Dry weight, kg	68.6 ± 16.5	70.1 ± 23.9	0.74
Predialysis weight, kg	70.9 ± 17.2	71.8 ± 24.7	0.85
Postdialysis weight, kg	69.1 ± 17.0	70.3 ± 24.5	0.79
IDWG, %	2.7 ± 1.7	1.9 ± 1.6	0.08
Hemoglobin, g/dL	11.2 ± 1.7	10.8 ± 2.4	0.51

Student's t-test, Mann-Whitney test and chi-square were used to compare continuous variables with normal distribution, continuous variables without normal distribution and categorical variables, respectively.

APKD – **Autosomal dominant polycystic kidney disease**; ACE – angiotensin-converting enzyme; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; UF – ultrafiltration rate; IDWG - interdialytic weight gain.

Supplementary Table S3. Dialysis parameters between 1-week-before-illness and acute-illness periods among Covid-ESKD who were hospitalized or not.

Variables	Hospitalized (n=18)			Not Hospitalized (n=89)			p-value*
	1-week- before-illness	acute-illness	difference	1-week- before-illness	acute-illness	difference	
Blood pressure, mmHg							
Predialysis SBP	142.5 ± 30.7	155.7 ± 26.3	13.2 ± 22.2	148.3 ± 24.8	148.5 ± 22.2	0.2 ± 13.7	0.002
Predialysis DBP	71.6 ± 15.2	74.4 ± 17.3	2.8 ± 14.3	76.1 ± 13.6	75.4 ± 11.3	-0.8 ± 10.5	0.22
Intradialytic SBP	141.4 ± 21.5	153.1 ± 20.3	11.7 ± 24.5	142.9 ± 19.7	146.9 ± 19.1	4.0 ± 12.0	0.048
Intradialytic DBP	73.0 ± 11.3	74.4 ± 13.4	1.5 ± 14.2	73.8 ± 11.4	75.3 ± 10.9	1.5 ± 7.4	0.98
Postdialysis SBP	140.2 ± 20.6	150.6 ± 20.6	10.4 ± 30.5	142.3 ± 20.8	147.3 ± 19.2	5.0 ± 16.4	0.29
Postdialysis DBP	70.8 ± 12.1	73.7 ± 18.2	2.9 ± 21.2	75.5 ± 11.4	77.0 ± 10.4	1.5 ± 7.9	0.64
UF Rate, mL/kg/h	6.3 ± 4.3	4.6 ± 3.3	-1.7 ± 4.2	7.4 ± 3.7	6.9 ± 4.0	-0.5 ± 3.0	0.17
Dry weight, kg	70.0 ± 23.4	70.1 ± 23.9	0.1 ± 0.9	68.7 ± 16.5	68.6 ± 16.5	-0.1 ± 0.4	0.60
Predialysis weight, kg	72.6 ± 24.7	71.8 ± 24.7	-0.8 ± 2.6	71.4 ± 17.4	70.9 ± 17.2	-0.6 ± 1.3	0.62
Postdialysis weight, kg	70.5 ± 24.4	70.3 ± 24.5	-0.2 ± 2.1	69.4 ± 17.1	69.1 ± 17.0	-0.3 ± 1.3	0.79
IDWG, %	2.9 ± 1.6	1.9 ± 1.6	-1.0 ± 2.1	3.0 ± 1.9	2.7 ± 1.8	-0.4 ± 1.8	0.18

Supplementary Table S4. Multivariable logistic regression analysis for hospitalization among Covid-ESKD patients.

Variable	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Δ predialysisSBP between acute-illness and 1-week-before-illness	1.06 (1.02–1.10)	0.004
Covid-19 vaccination	0.16 (0.04–0.69)	0.014
UF rate at acute-illness	0.83 (0.67–1.04)	0.11
Male sex	1.93 (0.53–7.04)	0.32
Heart failure	1.85 (0.49–6.95)	0.36
Age	1.01 (0.97–1.05)	0.80

Δ predialysisSBP – difference in predialysis systolic blood pressure; CI – confidence interval.

Supplementary Table S5. Baseline Characteristics of Covid-ESKD patients who died or were alive at the end of follow-up.

Variables	Alive (n=79)	Dead (n=28)	p-value
Age, years	57.0 ± 17.5	71.4 ± 13.5	<0.001
Male sex, %	49.4	67.9	0.09
Body mass index, kg/m ²	25.3 ± 5.0	24.7 ± 4.4	0.54
Dialysis vintage, months	36 [13, 69]	32 [7, 85]	0.43
Chronic kidney disease etiology, %			0.21
Diabetes	27.8	42.9	
Hypertension	17.7	21.4	
Glomerulonephritis	20.3	3.6	
APKD	3.8	0	
Unknown	24.1	21.4	
Others	6.4	10.7	
Hypertension, %	83.5	92.9	0.22
Diabetes, %	41.8	42.9	0.92
Coronary Heart Disease, %	16.5	32.1	0.08
Heart Failure, %	13.9	35.7	0.013
Stroke, %	3.8	21.4	0.004
Obesity, %	10.1	3.6	0.28
Lung Disease, %	2.5	14.3	0.020
Charlson Comorbidity Index	3 [2-4]	5 [3-6]	0.002
Epoetin, %	84.8	96.4	0.11
Insulin, %	17.7	28.6	0.22
Antiplatelets, %	21.5	39.3	0.07
Statins, %	30.4	60.7	0.005
Nº of antihypertensive medications	1 [0-2]	1 [1-2]	0.26
Antihypertensive medications, %	68.4	89.3	0.030
ACE inhibitors	2.5	0.0	0.40
Angiotensin receptor blocker, %	38.0	17.9	0.05
Calcium-channel blockers, %	22.8	35.7	0.18

Beta-blockers, %	38.0	64.3	0.016
Furosemide, %	13.9	10.7	0.67
Clonidine/Methyldopa, %	12.7	14.3	0.83
Hydralazine/Minoxidil, %	8.9	14.3	0.42
Covid-19 vaccine, %	67.1	35.7	0.004
Covid-19 hospitalization, %	7.6	42.9	<0.001
Acute illness period			
Blood pressure, mmHg			
Predialysis SBP	150.0 ± 23.5	149.0 ± 21.7	0.84
Predialysis DBP	75.4 ± 13.0	74.5 ± 11.0	0.74
Intradialytic SBP	147.2 ± 19.7	150.0 ± 18.3	0.52
Intradialytic DBP	75.3 ± 11.6	74.8 ± 10.5	0.85
Postdialysis SBP	147.4 ± 20.3	149.1 ± 16.9	0.68
Postdialysis DBP	77.4 ± 11.9	73.8 ± 12.0	0.18
UF Rate, mL/kg/h	7.1 ± 4.2	4.7 ± 2.9	0.006
Dry weight, kg	69.9 ± 19.5	66.0 ± 11.9	0.32
Predialysis weight, kg	72.3 ± 20.2	67.4 ± 12.6	0.23
Postdialysis weight, kg	70.5 ± 20.0	66.0 ± 12.4	0.27
IDWG, %	2.7 ± 1.6	2.1 ± 1.9	0.08
Hemoglobin, g/dL	11.0 ± 1.8	11.3 ± 2.0	0.49

Student's t-test, Mann-Whitney test and chi-square were used to compare continuous variables with normal distribution, continuous variables without normal distribution and categorical variables, respectively.

APKD – Autosomal dominant polycystic kidney disease; ACE – angiotensin-converting enzyme; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; UF – ultrafiltration rate; IDWG - interdialytic weight gain.

Supplementary Table S6. Dialysis parameters between 1-week-before-illness and acute-illness periods among Covid-ESKD patients who died or survived at follow-up.

Variables	Dead (n=28)			Alive (n=79)			p-value*
	1-week- before-illness	acute-illness	difference	1-week- before-illness	acute-illness	difference	
Blood pressure, mmHg							
Predialysis SBP	143.5 ± 31.7	149.0 ± 21.7	5.5 ± 19.8	148.7 ± 23.4	150.0 ± 23.5	1.3 ± 14.5	0.24
Predialysis DBP	72.5 ± 13.2	74.5 ± 11.0	2.0 ± 10.0	76.4 ± 14.1	75.4 ± 13.0	-0.9 ± 11.6	0.24
Intradialytic SBP	144.3 ± 24.8	150.0 ± 18.3	5.7 ± 15.2	142.0 ± 18.0	147.2 ± 19.7	5.2 ± 15.0	0.88
Intradialytic DBP	72.8 ± 12.0	74.8 ± 10.5	2.0 ± 9.4	74.0 ± 11.2	75.3 ± 11.6	1.3 ± 8.6	0.72
Postdialysis SBP	144.6 ± 24.7	149.1 ± 16.9	4.5 ± 18.9	140.9 ± 19.2	147.4 ± 20.3	6.5 ± 19.7	0.65
Postdialysis DBP	72.9 ± 11.8	73.8 ± 12.0	0.9 ± 12.0	75.3 ± 11.5	77.4 ± 11.9	2.0 ± 10.9	0.66
UF Rate, mL/kg/h	5.6 ± 2.8	4.7 ± 2.9	-0.9 ± 3.7	7.8 ± 4.0	7.1 ± 4.2	-0.6 ± 3.1	0.69
Dry weight, kg	66.0 ± 11.9	66.0 ± 11.9	-0.1 ± 0.6	69.9 ± 19.4	69.9 ± 19.5	0.0 ± 0.5	0.45
Predialysis weight, kg	68.0 ± 12.5	67.4 ± 12.6	-0.7 ± 2.2	72.9 ± 20.3	72.3 ± 20.2	-0.6 ± 1.3	0.71
Postdialysis weight, kg	66.2 ± 12.4	66.0 ± 12.4	-0.2 ± 1.7	70.8 ± 20.0	70.5 ± 20.0	-0.3 ± 1.4	0.93
IDWG, %	2.8 ± 1.5	2.1 ± 1.9	-0.7 ± 2.3	3.1 ± 1.9	2.7 ± 1.6	-0.4 ± 1.6	0.46

* p-values for the difference in dialysis parameters between 1-week-before-illness and acute-illness periods between the studied groups were estimated by the Student's t-test.

SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; UF – ultrafiltration rate; IDWG - interdialytic weight gain

Supplementary Table S7. Multivariable Cox-regression analysis for mortality among Covid-ESKD patients

Variables	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Hospitalization due to Covid-19	5.17 (2.07-12.96)	<0.001
Age	1.05 (1.01-1.08)	0.008
Male sex	1.94 (0.83-4.55)	0.13
Charlson Comorbidity Index	1.16 (0.91-1.49)	0.23
Ultrafiltration rate at acute-illness	0.92 (0.80-1.07)	0.27
Stroke	0.78 (0.23-2.61)	0.69
Lung disease	1.15 (0.35-3.75)	0.81
Covid-19 vaccination	1.26 (0.48-3.30)	0.64
Heart failure	0.74 (0.29-1.94)	0.55

CI – confidence interval

APÊNDICE B – BLOOD PRESSURE MEASUREMENT: THERE'S MORE THAN MEETS THE ARM

Publicação resultante de projeto paralelo realizado durante o Doutorado:

BEZERRA, Rodrigo; FEITOSA, Audes D. M.; NADRUZ, Wilson. Medida da Pressão Arterial no Braço: Há Mais do que os Olhos Enxergam. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, 2023.

Blood pressure measurement: There's more than meets the arm

Short Editorial related to the article: Influence of Arm Fat on the Indirect Measurement of Blood Pressure: A Statistical and Machine Learning Approach

Rodrigo Bezerra, MD, MSc ^{a,b}; Audes D.M. Feitosa, MD, PhD ^b; Wilson Nadruz, MD, PhD. ^{a,c}

^a. Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

^b. Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

^c. Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, SP, Brazil.

Address for correspondence:

Wilson Nadruz, MD, Ph.D.
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas
Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
13081-970 Campinas, SP. Brasil.
Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836
E-Mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Hypertension is the most important risk factor for cardiovascular events in the population worldwide.^{1,2,3} Therefore, the identification of this risk factor is crucial for the assessment of cardiovascular risk. Non-invasive evaluation of blood pressure (BP) using cuffs in the arms is the recommended method for the diagnosis and management of hypertension.⁴ However, this evaluation must be done with proper and accurate techniques to avoid suboptimal BP measurement and inappropriate management decisions.

The selection of cuff size is a fundamental step in the evaluation of BP and depends on the arm circumference of the examined individual. A smaller-than-required cuff overestimates BP, while a larger-than-required cuff underestimates BP.⁵ Some studies have reported average differences in systolic BP of 6 mmHg when inappropriately sized cuffs are used, even though markedly greater discrepancies can be observed in some individuals.⁶ In the United States, approximately 51% of adults with hypertension need large or extra-large cuffs, including 84% of those with obesity and 65% of those aged 18-34 years.⁷ Because obesity is highly prevalent worldwide,⁸ these American figures highlight the importance of systematic evaluation of arm circumference for accurate BP measurement in clinical practice.

In a recently published article, Souza et al⁹ expanded the current knowledge and provided data suggesting that not only arm circumference, but also arm composition may influence BP measurements. The authors evaluated 489 apparently healthy individuals aged 18-29 years, who underwent arm length and circumference measurements and had BP simultaneously measured in both arms using oscillometric devices with appropriate cuff sizes. In addition, all participants had their triceps skinfold thickness measured and based on these measurements and on arm circumference values, the arm fat index (AFI) of each arm was estimated. Multivariable linear regression analysis results showed that systolic BP was directly related to arm circumference and length and inversely related to AFI. Further analysis using machine learning (ML) models confirmed the results of linear regression analysis and demonstrated that higher values of systolic BP were found in arms with lower AFI and higher arm length and, surprisingly, with lower arm circumference. The authors concluded that systolic BP measurements are underestimated in arms with higher AFI. Although the findings are exciting and provocative, some study aspects deserve further comments.

First, although there is a paucity of evidence evaluating the association between AFI and BP, previous reports demonstrated that BP is inversely related to arm fat mass¹⁰ and directly related to arm muscle mass.¹¹ These data strengthen the notion that variation in arm tissue composition may influence BP measurements. As nicely discussed by Souza et al.,⁹ the lower BP associated with greater AFI could be due to the lower density of fatty tissue that would offer less resistance for cuff compression of the brachial artery, thus generating a lower BP reading in arms with more fat. However, to confirm the assumption that systolic BP is indeed underestimated in arms with higher AFI, further studies validating indirect BP measurements with intra-arterial BP measurements in arms with a wide range of AFI are still needed.

Second, the authors evaluated a sample of apparently healthy young individuals who did not have hypertension or were not using antihypertensive medications. These individuals are remarkably distinct from those who usually seek medical care for hypertension diagnosis and management. Whether the association between AFI and BP is reproducible in elderly hypertensive individuals with greater brachial arterial stiffening and consequent greater resistance for cuff compression¹² remains to be established.

Third, the authors used ML models as an additional strategy to evaluate the relationship between arm variables and BP. This approach has been increasingly used in cardiovascular medicine and has great potential to find hidden insights without being explicitly programmed where to look.^{13,14} However, ML models also have limitations, and their performance depends on several variables, including data quality, validation methods, data integration strategy, choice of machine learning algorithm and orthogonal evidence.¹³ Some of these issues might be involved in the contradictory findings of arm circumference and BP relationship when evaluated by classical regression analysis and ML models reported by the authors.

Despite the above considerations, the study by Souza et al.⁹ deserves to be highlighted, because it raises the assumption that evaluation not only of arm circumference, but also of arm fat composition may be relevant for an accurate assessment of BP. New research is needed to evaluate and validate the impact of AFI on BP measurement in distinct clinical scenarios.

REFERENCES

- 1) Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Racial Disparities in Risks of Stroke. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2089-2090. doi: 10.1056/NEJMc1616085.
- 2) Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Widening Racial Differences in Risks for Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2018;137(11):1195-1197. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030564.
- 3) Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
- 4) Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
- 5) Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-1302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843.
- 6) Sprafka JM, Strickland D, Gómez-Marín O, Prineas RJ. The effect of cuff size on blood pressure measurement in adults. *Epidemiology*. 1991;2(3):214-7. doi: 10.1097/00001648-199105000-00010.
- 7) Jackson SL, Gillespie C, Shimbo D, Rakotz M, Wall HK. Blood Pressure Cuff Sizes for Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2015-2020. *Am J Hypertens*. 2022;35(11):923-928. doi: 10.1093/ajh/hpac104.
- 8) Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8
- 9) Souza PO, Oliveira JMP, Januário LH. Influence of Arm Fat on the Indirect Measurement of Blood Pressure: A Statistical and Machine Learning Approach. *Arq Bras Cardiol*. 202X; XXX(X):eXXXX. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20220484>
- 10) Zhao S, Tang J, Zhao Y, Xu C, Xu Y, Yu S, et al. The impact of body composition and fat distribution on blood pressure in young and middle-aged adults. *Front Nutr*. 2022;9:979042. doi: 10.3389/fnut.2022.979042.

- 11) Liu Y, Sun G, Li Y. A prospective cohort study on the association of lean body mass estimated by mid-upper arm muscle circumference with hypertension risk in Chinese residents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(3):329-338. doi: 10.1111/jch.14412
- 12) Liang F, Liu H. The Effects of Brachial Arterial Stiffening on The Accuracy of Oscillometric Blood Pressure Measurement: A Computational Model Study. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*. 2012; 7(1), 15-30. doi: 10.1299/jbse.7.15.
- 13) Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart*. 2018;104(14):1156-1164. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311198.
- 14) de Carvalho LSF, Gioppato S, Fernandez MD, Trindade BC, Silva JCQE, Miranda RGS, et al. Machine Learning Improves the Identification of Individuals With Higher Morbidity and Avoidable Health Costs After Acute Coronary Syndromes. *Value Health*. 2020;23(12):1570-1579. doi: 10.1016/j.jval.2020.08.2091.

APÊNDICE C – SUSPENSION OF THIAZIDE DIURETICS IN ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE

Publicação resultante de projeto paralelo realizado durante o Doutorado:

BEZERRA, Rodrigo et al. Suspension of Thiazide Diuretics in Advanced Chronic Kidney Disease. Time to Review an Old Concept. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, 2023.

Letter

Suspension of Thiazide Diuretics in Advanced Chronic Kidney Disease. Time to Review an Old Concept

Rodrigo Bezerra ^{a-c}; Flávio Teles ^b; Audes Diógenes Magalhães Feitosa ^c; Wilson Nadruz ^d; Andréa Araújo Brandão ^e; Weimar Kunz Sebba Barroso ^{f-g}.

^a Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

^b Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

^c Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

^d Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

^e Departamento de Doença do Tórax, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^f Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

^g Liga de Hipertensão Arterial, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

Mailing Address:

Rodrigo Bezerra

Laboratório de Imunopatologia Keizo Azami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária

Recife - PE - CEP: 50670-901

Brasil.

Telefone: +55 (81) 99191-4961.

E-mail: rodrigobzrra@gmail.com

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic/complications; Diuretics; Blood Pressure; Hypertension; Hypocalcemia.

Número de palavras do manuscrito: 687

The Hypertension Guidelines of the *Sociedade Brasileira de Cardiologia* (SBC), Brazilian Society of Hypertension (BSH), and Brazilian Society of Nephrology (BSN) recommend the use of loop diuretics to replace thiazides in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 4 and 5, who have glomerular filtration rate (GFR) $\leq 30\text{ml/min/1.73m}^2$.¹

These guidelines are in line with other guidelines, such as the European Hypertension Guideline (ESC/ESH 2018), which states that thiazide and thiazide-like diuretics are less effective in patients with $\text{GFR} < 45\text{ml/min/1.73m}^2$ and ineffective when $\text{GFR} < 30\text{ml/min/1.73m}^2$.² However, the study that established this concept dates from 1961 and evaluated only 11 patients, among whom 5 had $\text{GFR} < 37\text{ml/min/1.73m}^2$. Despite this, this concept generated a dogma exported to textbooks, which has been propagated for decades as an incontestable truth. 3

After the publication of the ALLHAT study in 2002 and the demonstration of the positive impact of chlorthalidone on blood pressure (BP) control and cardiovascular outcomes, thiazides gained prominence in the treatment of arterial hypertension (AH) and are now considered the first line of treatment, whether in monotherapy or association with other drugs.⁴ In addition, AH and CKD often coexist as a cause or consequence of loss of renal function, and many of the studies used to guide the elaboration of AH guidelines used a substantial number of patients with CKD. For example, in the SPRINT and ALLHAT studies, 28% and 23.7% of the patients, respectively, had CKD stages 3 and 4.^{4,5}

Recently, our group published a random-effects meta-analysis to evaluate the effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics on controlling AH in patients with $\text{GFR} < 45\text{ml/min/1.73m}^2$ (CKD stages 3b, 4, and 5). This analysis included five clinical trials with 214 patients and GFR ranging from $13.0 \pm 5.9\text{ml/min/1.73m}^2$ to $26.8 \pm 8.8\text{ml/min/1.73m}^2$. Among the main findings, a significant reduction in mean arterial BP was observed (Figure 1), followed by an increase in the excretion fraction of sodium and chlorine and a reduction in GFR, with no description of severe episodes of acute kidney injury.⁶ Among the studies included in this meta-analysis, the CLICK Trial stands out: a double-blind, randomized, placebo-controlled study including patients with stage 4 CKD (mean GFR at baseline of $23.2 \pm 4.2\text{ml/min/1.73m}^2$) and BP above the target, which found a significant reduction in BP levels with chlorthalidone.⁷

In addition to AH control, the use of thiazides in CKD stages 4 and 5 has some other advantages. One is the trend towards a slight increase in calcium levels due to the reduction in calciuria. This effect contrasts with the trend towards hypocalcemia that occurs in the more advanced stages of CKD due to 25(OH) vitamin D deficiency. Another advantage is its potassium-wasting effect, which could help maintain essential drugs such as angiotensin receptor blockers (ARB) and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, often suspended due to hyperkalemia. In this sense, it can be speculated that adding a thiazide to a loop diuretic in the population with advanced CKD could further deplete potassium and have an adjuvant effect in the maintenance of drugs that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system. In line with this hypothesis, it should be noted that 60.5% of the patients in the chlorthalidone group used a loop diuretic concomitantly in the CLICK trial.

Considering that AH is the second cause of CKD in the world and that 10% of the world's population has some degree of renal dysfunction, the use of this cutoff point of 30ml/min/1.73m^2 prevents thousands of patients from benefiting from the acknowledged cardiovascular protective effects of thiazide diuretics. Some more recent guidelines, such as those of the KDIGO Work Group, no longer agree with limiting the use of thiazides in patients with $\text{GFR} > 30\text{ml/min/1.73m}^2$.⁸

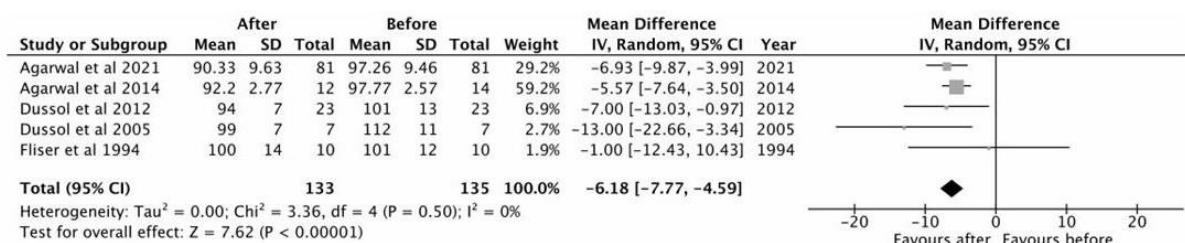
Thus, based on the production of new scientific evidence over the last few decades, we suggest that the recommendation to use only loop diuretics or even not to use thiazides in patients with severe renal dysfunction should be reviewed by scientific societies.

References

1. Barroso WK, Rodrigues CI, Bortolotto LA, Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516–658. doi: 10.36660/abc.20201238
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
3. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to. *Circulation.* 1961;23:200–10. doi: 10.1161/01.cir.23.2.200
4. Group TAO and C for the ACR, Coordinators TAO, Antihypertensive T, Treatment L. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. *JAMA.* 2002;288(23):2981–97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981
5. Wright Jr TJ, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103–16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939
6. Teles F, Coelho JA, Albino RM, Pacheco FC, Oliveira ER, Silveira MA, et al. Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45(1):2163903. doi: 10.1080/0886022X.2022.2163903
7. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(27):2507–19. doi: 10.1056/NEJMoa2110730
8. Ronco P, Rovin B, Schlöndorff D, Al-Awqati N, Klahr N, Andreoli SE, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. 2021;99(3S): S1-87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003

Figure

Figure 1 – Difference in mean arterial pressure before and after the use of a thiazide or thiazide-like diuretic in a patient with advanced chronic kidney disease.



APÊNDICE D – DIRETRIZES BRASILEIRAS DE MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL DENTRO E FORA DO CONSULTÓRIO 2023

Publicação resultante de projeto paralelo realizado durante o Doutorado:

FEITOSA, Audes Diogenes de Magalhães et al. Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório–2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 121, 2024.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL DENTRO E FORA DO CONSULTÓRIO 2023

Sumário

CAPÍTULO 1 – MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL

1. INTRODUÇÃO	82
2. MEDIDA DA PA NO CONSULTÓRIO	83
2.1 Medida da PA com técnica auscultatória.....	84
2.2 Medida da PA com técnica oscilométrica e equipamentos automáticos ou semiautomáticos	85
2.3 Etapas para medida da PA em consultório	86
2.4 Medida da PA no punho e no dedo	89
2.5 Medida da PA no idoso	90
2.6 Classificação da PA de acordo com a medida de consultório	91
3. MEDIDAS DA PA FORA DO CONSULTÓRIO	92
3.1 Auto medida da pressão arterial (AMPA)	92
3.2 Medidas da PA em farmácias.....	93
3.3 Medidas da PA em espaços públicos.....	93
3.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	94
3.5 Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA).....	94

4. MEDIDA CENTRAL DA PA E SEUS PARÂMETROS DERIVADOS	94
5. MEDIDA DA PA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO	94

CAPÍTULO 1 – ASPECTOS E CONCEITOS COMUNS À MAPA E A MRPA

1. ASPECTOS INDISPENSÁVEIS PARA A CONSTITUIÇÃO DE UM SERVIÇO DE MAPA E MRPA.....	95
2. VALORES DE ANORMALIDADE PARA PA NO CONSULTÓRIO E FORA DO CONSULTÓRIO	96
2.1 Normotensão e hipertensão controlada.....	98
2.2 Hipertensão sustentada e hipertensão sustentada não controlada.....	98
2.3 Hipertensão do avental branco e hipertensão do avental branco não controlada	98
2.3.1 Efeito do avental branco	98
2.3.2 Investigação	99
2.3.3 Prognóstico	99
2.3.4 Seguimento e Tratamento	99
2.4 Hipertensão Mascarada e Hipertensão Mascarada Não Controlada.....	100
2.4.1 Efeito de Mascaramento.....	100
2.4.2 Investigação	100
2.4.3 Prognóstico	100
2.4.4 Tratamento	101
2.5 Hipertensão resistente	102
3. INDICAÇÕES, VANTAGENS E DESVANTAGENS DA MAPA E MRPA....	102

CAPÍTULO 3 - MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)

1. DEFINIÇÃO	105
2. PROTOCOLOS PARA REALIZAÇÃO DA MAPA.....	105

2.1 Reprodutibilidade da MAPA	106
3. ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES E PROFISSIONAIS DE SAÚDE	106
3.1 Diário de atividades durante o exame	106
3.2 Orientações gerais	108
4. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	111
4.1 Critérios para interpretação do exame	111
4.2 Valores de anormalidade.....	111
4.3 Comportamento da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono.....	111
4.4 Ascensão matinal da pressão arterial.....	112
4.5 Cargas de pressão, áreas sob as curvas, variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca.....	112
4.5.1 Cargas de pressão	112
4.5.2 Áreas sob as curvas	113
4.5.3 Variabilidade da pressão arterial	113
4.5.4 Frequência cardíaca.....	114
5. INTERPRETAÇÃO DA MAPA E EMISSÃO DE LAUDO	114
5.1 Emissão de laudo	114
5.2 Comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica nas 24 horas, vigília e sono	114
5.3 Comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica entre os períodos de vigília e sono	115
5.4 Pico de pressão e hipotensão	115
5.5 Correlação entre atividades, medicamentos utilizados e sintomas	116
5.6 Conclusão	116
6. APLICAÇÕES CLÍNICAS DA MAPA	118
6.1 Para avaliação do prognóstico de pacientes com hipertensão arterial ..	118
6.2 Para avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva.....	119

7. MAPA EM SITUAÇÕES ESPECIAIS.....	119
7.1 Crianças e adolescentes	119
7.2 Gestantes.....	120
7.3 Idosos.....	121
7.4 Diabetes mellitus	121
7.5 Doença renal crônica	122
7.6 Síndrome da apneia obstrutiva do sono	122
7.7 Insuficiência cardíaca.....	123
7.8 Exercício físico	124
8. CUSTO-EFETIVIDADE	124
9. PERSPECTIVAS	125

CAPÍTULO 4 - MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

1. INTRODUÇÃO	126
2. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE	126
3. PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DO EXAME.....	127
4. VALORES REFERENCIAIS DE ANORMALIDADE.....	131
5. EMISSÃO DE LAUDO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	132
6. APLICAÇÕES DA MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL	
133	
6.1 Para o estabelecimento do comportamento da pressão arterial no consultório e fora dele	133
6.2 Para a avaliação do prognóstico	134
6.3 Para avaliação da terapêutica anti-hipertensiva.....	135
6.4 Em situações e populações especiais.....	135
6.4.1 Crianças e adolescentes	135
6.4.2 Gestantes	136

6.4.3 Idosos.....	136
6.4.4 Diabetes mellitus	137
6.4.5 Doença renal crônica.....	137
6.4.6 Obesidade	138
6.4.7 Nas arritmias	138
7. CUSTO-EFETIVIDADE	139
8. PERSPECTIVAS	139
CAPÍTULO 5 - PRESSÃO CENTRAL, VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO E AUGMENTATION INDEX	
1. INTRODUÇÃO	140
2. DEFINIÇÕES.....	140
2.1 Velocidade de Onda de Pulso	140
2.2 Augmentation Index	141
2.3 Pressão Central.....	141
3. INDICAÇÕES	141
4. VANTAGENS DA MEDIDA DA PRESSÃO CENTRAL, AUGMENTATION INDEX E VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO	142
5. LIMITAÇÕES DA MEDIDA DA PRESSÃO CENTRAL, AUGMENTATION INDEX E VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO	142
6. TÉCNICAS DISPONÍVEIS PARA VERIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS CENTRAIS E DE RIGIDEZ ARTERIAL	142
6.1 Métodos para medida indireta da pressão arterial central	143
7. PROTOCOLOS PARA MEDIDAS DE PAC, VOP E Aix	143
7.1 Protocolo para realização das medidas de parâmetros centrais pelo método tonométrico	143
7.2 Protocolo para realização do triplo tiro (medida do consultório) pelo método oscilométrico	144

7.3 Protocolo para realização da medidas de parâmetros centrais da PA de 24 horas pelo método oscilométrico	144
8. VALORES DE REFERÊNCIA (218,220,225–228).....	145
8.1 Valores de Referência para Velocidade de Onda de Pulso (VOP)	145
8.2 Valores de Referência para a Pressão Sistólica Central (PSc)	146
8.3 Valores de Referência para VOP, PAC e Alx utilizando o método oscilométrico na população brasileira	149
9. VALOR PROGNÓSTICO DAS MEDIDAS DERIVADAS DOS PARÂMETROS CENTRAIS	153
10. PARÂMETROS CENTRAIS DE 24 HORAS.....	155
11. PERSPECTIVAS	156
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	158

CAPÍTULO 1 - MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL

1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA) é um dos principais fatores de risco modificáveis para morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo um dos maiores fatores de risco para doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e insuficiência renal. Além disto, é altamente prevalente e atinge mais de um terço da população mundial. (1–9)

A medida da pressão arterial (PA) é procedimento OBRIGATÓRIO em qualquer atendimento médico ou realizado por diferentes profissionais de saúde. Contudo, ainda é comumente realizada sem os cuidados técnicos necessários. (1–9) Como o diagnóstico se baseia na medida da PA, fica claro o cuidado que deve haver com as técnicas, os métodos e os equipamentos utilizados na sua realização. (1–9)

Deve-se reforçar que, feito o diagnóstico, toda a investigação e os tratamentos de curto, médio e longo prazos são feitos com base nos resultados da medida da PA. Assim, técnicas e/ou equipamentos inadequados podem levar a diagnósticos

incorretos, tanto subestimando quanto superestimando valores e levando a condutas inadequadas e grandes prejuízos à saúde e à economia das pessoas e das nações. (1–11)

Uma vez feito o diagnóstico correto, na medida em que avança o conhecimento da importância do tratamento adequado, com a adoção de valores de normalidade mais detalhados e com objetivos de tratamento mais cuidadosos no sentido do alcance de metas de PA mais rigorosas, fica também reforçada a importância da precisão na medida da PA. (1–11)

A medida da PA (descrita a seguir) é habitualmente feita pelo método tradicional, a assim chamada medida casual ou de consultório. Ao longo do tempo foram agregadas alternativas a ela, mediante o uso de equipamentos semiautomáticos ou automáticos pelo próprio paciente, nas salas de espera ou fora do consultório, em sua própria residência ou em espaços públicos. Um passo adiante foi dado com o uso de equipamentos semiautomáticos providos de memória que permitem medidas sequenciais fora do consultório (auto medida da PA – AMPA; ou medida residencial da PA – MRPA) e outros automáticos que permitem medidas programadas por períodos mais prolongados (monitorização ambulatorial da PA – MAPA). (1,2,4,12,13)

Alguns aspectos na medida da PA podem interferir na obtenção de resultados fidedignos e, conseqüentemente, causar prejuízo nas condutas a serem tomadas. Entre eles estão: a importância de serem utilizados valores médios, a variação da PA durante o dia e a variabilidade a curto prazo. Estes aspectos têm estimulado a realização de maior número de medidas em diversas situações e as diferentes Diretrizes têm preconizado o uso de equipamentos que favoreçam essas ações. Ganham cada vez mais espaço os equipamentos que realizam MRPA ou MAPA, que além de permitirem maior precisão, se empregados em conjunto, detectam a HA do Avental Branco (HAB), HA Mascarada (HM), alterações da PA no sono e HA Resistente (HAR) (definidos no capítulo 2 desta diretriz). (1–9,14–20)

Resguardados estes detalhes, devemos ressaltar que as informações relacionadas ao diagnóstico, classificação, estabelecimento de metas ainda são baseadas na medida da PA de consultório e, por este motivo, toda a atenção deve ser dada à realização deste procedimento. (15,16,21)

2. MEDIDA DA PA NO CONSULTÓRIO

2.1 Medida da PA com técnica auscultatória (2,12,22–25)

- O esfigmomanômetro de mercúrio é considerado o dispositivo padrão de referência e pode ser útil para validar dispositivos oscilométricos e aneroides, embora tenha sido abolido da área da saúde por lei do Ministério do Trabalho – (NR 15 125.001-9 / I4).
- Em muitos locais, os manômetros aneroides substituíram os dispositivos de mercúrio. Porém, são facilmente danificados e requerem recalibração frequente, ao menos a cada 12 meses, para garantir sua precisão.
- A medida da PA com técnica auscultatória ainda é amplamente realizada em nosso meio com esfigmomanômetro aneroide e estetoscópio.
- O esfigmomanômetro é formado pelo conjunto do manguito, a bolsa de borracha inflável revestida por tecido não distensível; manômetro para registro da pressão; e sistema de válvulas, tubos e pera de borracha que permite a inflação e deflação.
- A inflação do manguito sobre a artéria braquial interrompe o fluxo sanguíneo. Com a deflação há redução da pressão do manguito e quando a pressão gerada pela contração do ventrículo esquerdo impulsiona o sangue pela artéria há a produção de sons característicos que são auscultados pelo estetoscópio. São os chamados sons de Korotkoff (Quadro 1).
- A técnica auscultatória requer boa audição coordenada com a visualização dos valores na escala do aparelho; para a identificação correta dos sons que determinam as pressões arteriais sistólica e diastólica.

Quadro 1. Sons de Korotkoff.

FASES	SONS
Fase I	Aparecimento do primeiro som, que é fraco, seguido por batidas regulares, que corresponde à PA sistólica.
Fase II	Sons suaves e longos como um murmúrio intermitente.
Fase III	Sons tornam-se mais crispados.
Fase IV	Sons diminuem de intensidade (abafamento).
Fase V	Desaparecimento dos sons que correspondem à PA diastólica.

2.2 Medida da PA com técnica oscilométrica e equipamentos automáticos ou semiautomáticos (4,13,24–27)

- A medida da PA com aparelhos automáticos ou semiautomáticos, com técnica oscilométrica, apresenta vantagens em relação à técnica auscultatória, principalmente por afastar ou diminuir os erros sistemáticos de aproximação de valores e da influência da presença do observador, além da realização incorreta do procedimento (Quadro 2).
- Outra utilidade do uso desses equipamentos é a realização da medida da PA pelo paciente sem a presença do profissional de saúde, denominada Medida da PA Desacompanhada no Consultório (Quadro 3). Essa estratégia incrementa a reprodutibilidade da medida, além de minimizar o efeito do avental branco.
- Os equipamentos automáticos ou semiautomáticos de medida da PA devem ser validados por protocolos específicos e a lista de aparelhos validados pode ser encontrada nos seguintes links: *British and Irish Hypertension Society* (www.bihsoc.org/bp-monitors); *European Society of Hypertension – International Society of Hypertension – World Hypertension League* (www.stridebp.org); e *Hypertension Canada* (www.hypertension.ca/bpdevices). A maioria dos equipamentos disponíveis no mercado não foram validados.
- Os equipamentos, mesmo validados para adultos, necessitam de validação em populações especiais: crianças, gestantes, idosos, pessoas com circunferência do braço acima de 42 cm e aqueles com arritmias.
- A avaliação da calibração dos equipamentos automáticos ou semiautomáticos deve ser realizada a cada doze meses.
- Os manguitos de diferentes dimensões devem ser do mesmo fabricante e modelo do aparelho.

Quadro 2. Desvantagens da técnica auscultatória em relação à técnica oscilométrica.

- Arredondamento dos valores de PA para dígitos terminados em zero ou cinco.

- Posicionamento incorreto dos olhos sobre o mostrador do manômetro aneróide.
- Pressão excessiva do estetoscópio deformando a artéria.
- Inflação excessiva do manguito causando dor.
- Deflação rápida do manguito com subestimação da PA sistólica e/ou superestimação da diastólica.
- Identificação incorreta dos sons da PA sistólica e diastólica.
- O manômetro aneróide pode estar descalibrado, mesmo quando o ponteiro está no “zero”.
- Não permite a medida desacompanhada da PA no consultório.

Quadro 3. Medida da pressão arterial (PA) desacompanhada no consultório.

Orientações

- Realizar em ambiente calmo, preferencialmente em uma sala isolada.
- Orientar o paciente sobre a importância do procedimento.
- Seguir os passos de preparo do paciente para a realização da medida com aparelhos automáticos. (Quadro 4)
- Afastar todas as pessoas da sala.
- Orientar para apertar o botão do aparelho que inicia as medidas quando estiver sozinho na sala.
- Aguardar cerca de um minuto entre a realização das medidas.
- Realizar três medidas consecutivas.
- Manter um folheto ilustrativo com orientações sobre o procedimento, em local visível.

2.3 Etapas para medida da PA em consultório (1,10,11,16,28,29)

Na medida da PA, seja com técnica auscultatória ou oscilométrica, cuidados importantes devem ser tomados visando o adequado preparo do paciente e a realização do procedimento, conforme descrito no Quadro 4.

Quadro 4. Etapas para a medida da pressão arterial (PA) em consultório.

Preparo do paciente

Repouso por 5 minutos, em ambiente calmo e confortável e orientar para não falar ou se mover durante a medida.

Verificar se o paciente NÃO:

- Está com a bexiga cheia.
 - Praticou exercícios físicos há, pelo menos, 90 minutos.
 - Ingeriu bebidas alcoólicas, café, alimentos ou fumou 30 minutos antes.
-

Sentar o paciente, com pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso relaxado e recostado na cadeira.

Posicionar o braço na altura do coração, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e sem garrotear o braço com roupas.

Na primeira consulta, registrar a PA em ambos os braços, preferencialmente de forma simultânea, e usar a leitura do braço que forneceu valor mais elevado para medidas subsequentes. Registrar em que braço devem ser feitas as medidas.

Etapas da medida

Colocar o manguito, sem deixar folgas, 2 a 3 cm acima da fossa cubital, centralizar o meio da bolsa inflável sobre a artéria braquial.

Estimar o nível da PA sistólica.* (Quadro 5)

Palpar a artéria braquial na fossa cubital e colocar a campânula ou o diafragma do estetoscópio sem compressão excessiva.* Não permitir que o estetoscópio seja colocado sob o manguito.

Inflar rapidamente até ultrapassar 20 a 30 mmHg o nível estimado da PA sistólica.*

Realizar a deflação lentamente (cerca de 2 mmHg/segundo).*

Determinar a PA sistólica na ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff).

Determinar a PA diastólica no desaparecimento dos sons (fase V de Korotkoff).*

Continuar a auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois proceder a deflação rápida e completa. Se os batimentos persistirem até o nível zero, determinar a diastólica no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff) e anotar valores da PA sistólica/diastólica/zero.*

Realizar três medidas, com intervalo de 1 minuto e usar a média das duas últimas medidas. Se houver diferença > 10 mmHg, realizar medidas adicionais.

* aplicados à técnica auscultatória

A avaliação da hipotensão postural é uma etapa importante na avaliação do paciente, principalmente em idosos, indivíduos com disautonomia e nos pacientes em uso de medicações anti-hipertensivas. Para pesquisá-la, meça a PA na posição supina (após o paciente estar nesta posição por 5 minutos) e depois meça a PA, 1 e 3 minutos após a pessoa ficar em pé. A medida da PA feita em pé deve ser feita preferencialmente com o braço do paciente apoiado pelo examinador a nível do coração. A hipotensão postural é definida como uma redução ≥ 20 mmHg para PA sistólica ou ≥ 10 mmHg para a PA diastólica no primeiro e/ou terceiro minuto na posição ortostática em relação à posição supina.

Quadro 5. Como estimar o nível da pressão sistólica.

Estimativa da PA sistólica

Posicionar o manguito ideal (Quadro 6) 2 a 3 cm acima da fossa cubital com o meio da bolsa inflável sobre a artéria braquial.

Palpar a artéria radial.

Fechar a válvula da pera e inflar até identificar o desaparecimento do pulso.

Abrir a válvula lentamente, para desinflar o manguito.
--

Identificar pelo método palpatório a PA sistólica (reaparecimento do pulso).
--

Quadro 6. Medida da circunferência do braço.

Medida da circunferência do braço
--

Posicionar o braço dobrado na altura da cintura.
--

Medir a distância entre as duas proeminências ósseas do ombro (acrômio) e o cotovelo (olécrano) para determinar a porção mediana.

Estender o braço ao longo do corpo e medir a circunferência na região identificada como mediana.
--

Selecionar o manguito ideal de acordo com o tamanho do braço. A largura da bolsa inflável deve corresponder a 37-50% da circunferência braquial e seu comprimento envolver pelo menos 75-100% do braço (Quadro 7).
--

Não coloque o manguito sobre roupas.

Quadro 7. Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro.

Circunferência	Denominação do manguito	Largura da bolsa inflável do manguito	Comprimento da bolsa inflável do manguito
≤ 6 cm	Recém-nascido	3 cm	6 cm
6-15 cm	Criança	5 cm	15 cm
16-21 cm	Infantil	8 cm	21 cm
22-26 cm	Adulto pequeno	10 cm	24 cm
27-34 cm	Adulto	13 cm	30 cm
35-44 cm	Adulto grande	16 cm	38 cm
45-52 cm	Coxa	20 cm	42 cm

2.4 Medida da PA no punho e no dedo

Como descrito, os equipamentos mais utilizados e padronizados para medir a PA utilizam o manguito envolvendo o braço e método de oclusão-liberação do manguito, associado à técnica auscultatória ou à análise pelo método oscilométrico (aparelhos semiautomáticos e automáticos). Entretanto, existem equipamentos que possuem manguito para envolver a região do punho, associado também à técnica oscilométrica (aparelhos automáticos). Os denominados “monitores de pulso” têm a vantagem de serem menores e de mais fácil transporte, e de fato, vêm sendo utilizados amplamente por pacientes para monitorização da PA fora do consultório. Uma indicação destes modelos é para indivíduos muito obesos, onde os erros nas medidas realizadas nos braços são mais frequentes e pode haver dificuldade com largura e comprimento de manguitos.

Porém, as medidas da PA feitas com esses equipamentos estão sujeitas a apresentar maior número de erros sistemáticos. A posição do punho (altura) em relação ao coração no momento da medida e o aparecimento frequente de artefatos tornam a medida menos fidedigna. Estes aparelhos têm sido aperfeiçoados para liberação de medidas apenas quando a posição é adequada em relação ao coração, entretanto ainda faltam estudos de validação e correlação mais consistentes. (30–32)

Recentemente, novas tecnologias para medir a PA sem a utilização de manguitos vêm sendo desenvolvidas. Dispositivos denominados *wearables* (vestíveis, utilizáveis) que podem ser acoplados a pulseiras ou relógios, medem a PA por meio de diferentes tecnologias, como fotopletiografia e tonometria de aplanção. Apesar de não

existirem estudos de validação dos dispositivos frente às formas clássicas de medida da PA, muitos já estão no mercado. Pelo grande apelo promocional como: facilidade de uso, monitorização praticamente contínua da PA, alguns sem necessidade de calibração, facilidade de compartilhamento dos dados e transmissão dos valores obtidos quase em tempo real, esses novos dispositivos têm atraído significativo número de usuários. Porém, não há nenhuma recomendação para o uso dessas novas tecnologias e dispositivos no acompanhamento de pacientes na prática clínica atual. Aguardaremos a realização e divulgação de estudos clínicos que forneçam embasamento científico para que tal acompanhamento possa ser feito. (30–32) Os monitores de dedo ainda são imprecisos e não devem ser utilizados.

2.5 Medida da PA no idoso (33–35)

- A medida da PA no idoso pode sofrer influência do processo de envelhecimento e as mais comuns são: a pseudohipertensão, o hiato auscultatório, arritmias e a hipotensão postural.
- A pseudohipertensão é considerada quando há valor indevidamente elevado da PA medida pelo método indireto, comparada com o método direto, em consequência do processo de aterosclerose excessiva associada ou não à hipertrofia da camada média das artérias. Nesses casos, a calcificação da parede arterial promove um enrijecimento tão pronunciado que a insuflação do manguito é insuficiente para colabar a artéria braquial. Deve ser considerado ainda que esse diagnóstico é sugerido quando a PA sistólica se apresenta muito elevada sem acometimento de órgãos alvo ou quando o paciente apresenta manifestações de hipotensão. A suspeita dessa situação pode ser reforçada pelo achado de cálcio em exame radiológico.
- A manobra de Osler pode ser útil na avaliação da pseudohipertensão e consiste na insuflação do manguito no braço até o desaparecimento do pulso radial. Se o trajeto da artéria for palpável após esse procedimento, o paciente é considerado Osler positivo.

- O hiato auscultatório caracteriza-se pelo desaparecimento da ausculta durante a deflação, entre o final da fase I e o início da fase II dos sons de Korotkoff. Dessa forma, pode haver subestimação da PA sistólica ou superestimação da PA diastólica. A estimação do nível da PA sistólica pela medida palpatória é imprescindível para identificação e correção da medida nesta condição.
- A hipotensão postural ou ortostática é frequente nos idosos que apresentam sintomas como tontura, visão turva, escotomas, astenia ou síncope, na mudança da posição supina para a posição ereta. Recomenda-se a verificação da PA no idoso na posição sentada, deitada e em pé, pois as alterações ateroscleróticas nas regiões dos seios carotídeos podem reduzir a sensibilidade dos barorreceptores, ocasionando maior variabilidade da PA nos idosos e redução dos reflexos posturais, o que predispõe à hipotensão postural. O uso de fármacos como diuréticos, antidepressivos, vasodilatadores e betabloqueadores podem também ocasionar hipotensão postural. A prevalência da hipotensão postural em idosos com mais de 75 anos tem sido referida como 34%, e assume importância clínica quando se manifesta com tontura postural, sobretudo na vigência de uso de fármacos hipotensores.
- A presença de arritmias, como a fibrilação atrial e extrassístolia, pode dificultar a medida da PA com aparelhos que usam a técnica oscilométrica, exceto nos aparelhos que têm mecanismo de captação da fibrilação atrial e outras arritmias.

2.6 Classificação da PA de acordo com a medida de consultório

A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado da sistólica ou diastólica. Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS $\geq$ 140 mmHg e PAD $<$ 90 mm Hg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3. (Quadro 8).

Quadro 8. Classificação da pressão arterial (PA) de acordo com a medida no consultório a partir de 18 anos de idade.

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

Adaptado das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.

É importante salientar que o reconhecimento da HA, portanto o diagnóstico final, não deve se embasar em uma única medida da PA, considerando-se que ela pode ser muito variável. Assim, níveis pressóricos que não se enquadrem em estágio 3 em ambiente de consultório, devem ser reavaliados em medidas subsequentes para a confirmação diagnóstica, bem como para a definição do estágio de hipertensão.

Várias medidas devem ser realizadas em diferentes dias no consultório médico observando-se 1-2 minutos de intervalo entre as medidas. (36–39)

Ainda assim, com alguma frequência, os valores obtidos nos consultórios (medida casual) não são suficientes para a caracterização da HA. As medidas de consultório estão sujeitas a inúmeros vieses (erros sistemáticos), além de proporcionarem um número reduzido de medidas. Nos casos de dúvidas, a utilização de outros métodos de medida para o diagnóstico e seguimento são necessários, citados neste capítulo e detalhados em capítulos subsequentes.

3.MEDIDAS DA PA FORA DO CONSULTORIO

3.1 Auto medida da pressão arterial (AMPA)

De acordo com as 6ª Diretrizes de MAPA e 4ª Diretrizes de MRPA, a AMPA é a medida da PA realizada pelo próprio paciente ou familiar, em seu domicílio. Ainda, segundo as referidas diretrizes, a AMPA não obedece a nenhum protocolo preestabelecido, sendo as medidas realizadas aleatoriamente e feitas por decisão do próprio paciente ou até a pedido médico. Diferente da MAPA e da MRPA, realizadas com equipamentos automáticos com acurácia e reprodutibilidade validadas, e

pertencentes às instituições de saúde, a AMPA é realizada com equipamento automático do próprio paciente. (17)

Na Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2020, um avanço substancial ocorreu no conceito AMPA ao se sugerir um número mínimo de 7 medidas realizadas no período de 16-72 horas, utilizando equipamentos oscilométricos de boa qualidade e validados. Entretanto, estudos que validem os valores da PA obtidos pela AMPA no tocante ao risco cardiovascular e renal não são conhecidos. Nem tampouco as consequências não intencionais de medidas aleatórias da PA, sem rigor metodológico, na tomada de decisão. (1)

Considerando que a acurácia da medida da PA é fundamental na tomada de decisão, a presente Diretriz sugere que os mesmos cuidados e procedimentos para a medida da PA (descritos no Quadro 4) sejam seguidas para a AMPA. Ressalta-se, no entanto, que não há evidências conclusivas que respaldem a adoção de protocolos específicos (número de medidas, horários e dias de monitorização), nem a determinação de valores de normalidade para este método. Desta forma, a Diretriz recomenda que a AMPA seja utilizada apenas como um método de triagem para que métodos confirmatórios sejam solicitados (MRPA ou MAPA) se necessário (Quadro 9).

3.2 Medidas da PA em farmácias

Esta prática é utilizada no Brasil e em vários outros países. Pelo baixo custo ao indivíduo, tem potencial para rastreamento e até seguimento de tratamento, mas carece do estabelecimento de protocolos de medida que assegurem validação dos equipamentos e dos próprios métodos de medida, além de estudos que comprovem sua validade (Quadro 9). Não há critérios definidos para valores anormais. (1,5)

3.3 Medidas da PA em espaços públicos

São frequentemente utilizadas em campanhas educativas e apresentam como principal vantagem a possibilidade de rastrear possíveis indivíduos com HA na população geral para posterior confirmação diagnóstica em consultório (Quadro 9). Não há critérios definidos para valores anormais. (1,4) Recomenda-se, portanto, que para medidas em espaços públicos, pessoas que não conheçam a condição de hipertensos e assim se apresentam, ou que estejam fora da meta pressórica e saibam ser hipertensos, sejam encaminhados para seguimento médico.

3.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

Vide os capítulos 2 e 3.

3.5 Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA)

Vide os capítulos 2 e 4.

Quadro 9. Indicação clínica das medidas da PA no consultório e fora dele.

Uso clínico	Consultório	MRPA	MAPA	AMPA	Farmácia	Espaços públicos
Triagem	+++	+	—	++	++	+
Diagnóstico inicial	+	++	+++	-	-	-
Ajuste de dose	+	++	++	+ (?)	-	-
Seguimento	++	+++	+	+ (?)	+ (?)	-
Indicação principal	Triagem Seguimento	Seguimento	Diagnóstico Inicial	Triagem	Triagem Seguimento (?)	Triagem de oportunidade
Valores, mmHg	≥140x90	≥130x80	≥130x80 (nas 24h)	?	?	?

Adaptado de Journal of Hypertension 2021, 39:1293–1302

4. MEDIDA CENTRAL DA PA E SEUS PARÂMETROS DERIVADOS

Vide o capítulo 5.

5. MEDIDA DA PA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

Recomenda-se que a PA seja medida antes e durante a execução dos exercícios em hipertensos mal controlados e/ou com resposta hiper-reativa ao exercício. (1,40)

A medida da PA antes da execução do exercício deve ser realizada na posição sentada ou em pé, de acordo com o exercício que será realizado, podendo-se utilizar

os métodos auscultatório ou oscilométrico, seguindo-se as recomendações já descritas neste capítulo em relação à posição do corpo e do braço, tempo de repouso prévio, tamanho do manguito e técnica de medida. (2,5) Recomenda-se que o exercício só seja iniciado se os valores da PA sistólica/diastólica estiverem iguais ou menores que 160/105 mmHg. (1,40)

A medida da PA durante a realização dos exercícios aeróbicos pode ser limitada ou impossibilitada em algumas modalidades. A medida só é precisa em modalidades que possibilitem a manutenção do braço em posição estável e no nível o coração. A medida deve idealmente ser realizada em momentos de equilíbrio metabólico durante o esforço, ou seja, com a intensidade mantida há, pelo menos 3 minutos. A medida deve empregar o método auscultatório, pois os monitores automáticos validados para essa condição são raros. (41) Considera-se necessário reduzir a intensidade do exercício se os valores de PA sistólica/diastólica durante o exercício aeróbico estiverem maiores que 180/105 mmHg. (1,40)

Nos testes ergométricos, devido ao aumento progressivo da intensidade em intervalos variados, a medida da PA deve ser feita conforme preconizado em cada protocolo. (40,41)

Durante a execução dos exercícios resistidos dinâmicos, não se recomenda a medida da PA, visto que os métodos existentes para essa medida na prática clínica (auscultatório e oscilométrico) não são validados para a situação de exercício, resultando em valores imprecisos. (41)

CAPÍTULO 2 - ASPECTOS E CONCEITOS COMUNS À MAPA E À MRPA

1. ASPECTOS INDISPENSÁVEIS PARA A CONSTITUIÇÃO DE UM SERVIÇO DE MAPA E MRPA

Para criar ou dar continuidade a um serviço de MAPA e MRPA, independentemente de sua gestão ou localização, devem ser atendidos alguns princípios básicos, como definidos no Quadro 1.

Os equipamentos de MAPA e/ou de MRPA deverão ser automáticos, digitais e que utilizem técnica oscilométrica validada, com armazenamento dos dados que possibilite a emissão do laudo. Esses monitores devem possuir certificado de

validação (consultar o site www.stridebp.org), corroborado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO). (27,42) Para ambos os métodos, recomendam-se os monitores de braço. Excepcionalmente na MRPA, nos pacientes com braços com diâmetros superiores a 42 cm pode ser considerado o uso de equipamentos de punho validados ou dar preferência ao uso de MAPA com o manguito de braço adequado, de 42 a 50 cm. Além disso, os monitores devem ter sua calibração verificada, no mínimo, a cada 12 meses, ou sempre que houver suspeita de descalibração.

Quadro 1. Condições indispensáveis para criação de serviços de MAPA e/ou MRPA.

Médico responsável familiarizado com o método e detentor de conhecimento técnico e científico sobre o exame.
Equipe formada por técnico capacitado a fazer a instalação e promover as devidas e necessárias orientações ao paciente.
Equipamento oscilométrico automático de braço, validado, calibrado, com memória; manguito com todos os tamanhos; pilhas carregadas.
Elaboração de laudo padronizado em planilhas, <i>softwares</i> ou plataformas <i>online</i> .
Local apropriado.

2. VALORES DE ANORMALIDADE PARA PA NO CONSULTÓRIO E FORA DO CONSULTÓRIO

Os valores de PA considerados anormais estão apresentados na Tabela 1. Com o advento da medida da PA fora do consultório, foram definidos 8 tipos de comportamento da PA: Normotensão (NT), Hipertensão Controlada (HC), Hipertensão Sustentada (HS), Hipertensão Sustentada Não Controlada (HSNC), Hipertensão do Avental Branco (HAB), Hipertensão do Avental Branco Não Controlada (HABNC), Hipertensão Mascarada (HM) e Hipertensão Mascarada Não Controlada (HMNC) (Figuras 1 e 2). (1,5,43) Com o uso da MAPA, temos o nono comportamento, a hipertensão noturna.

Tabela 1. Valores de PA considerados anormais nas medidas casuais (consultório), pela MAPA (nas 24 horas, vigília e durante o sono) e na MRPA para definição de diagnósticos. (1,18,43)

*Em 8 de maio de 2019, foi introduzida na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) a MRPA, com a denominação de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 5 dias (MAPA 5d) e código: 2.01.02.16-0. (44)

Figura 1. Comportamento da PA e suas prevalências em indivíduos não tratados com medicações anti-hipertensivas. (43,45)

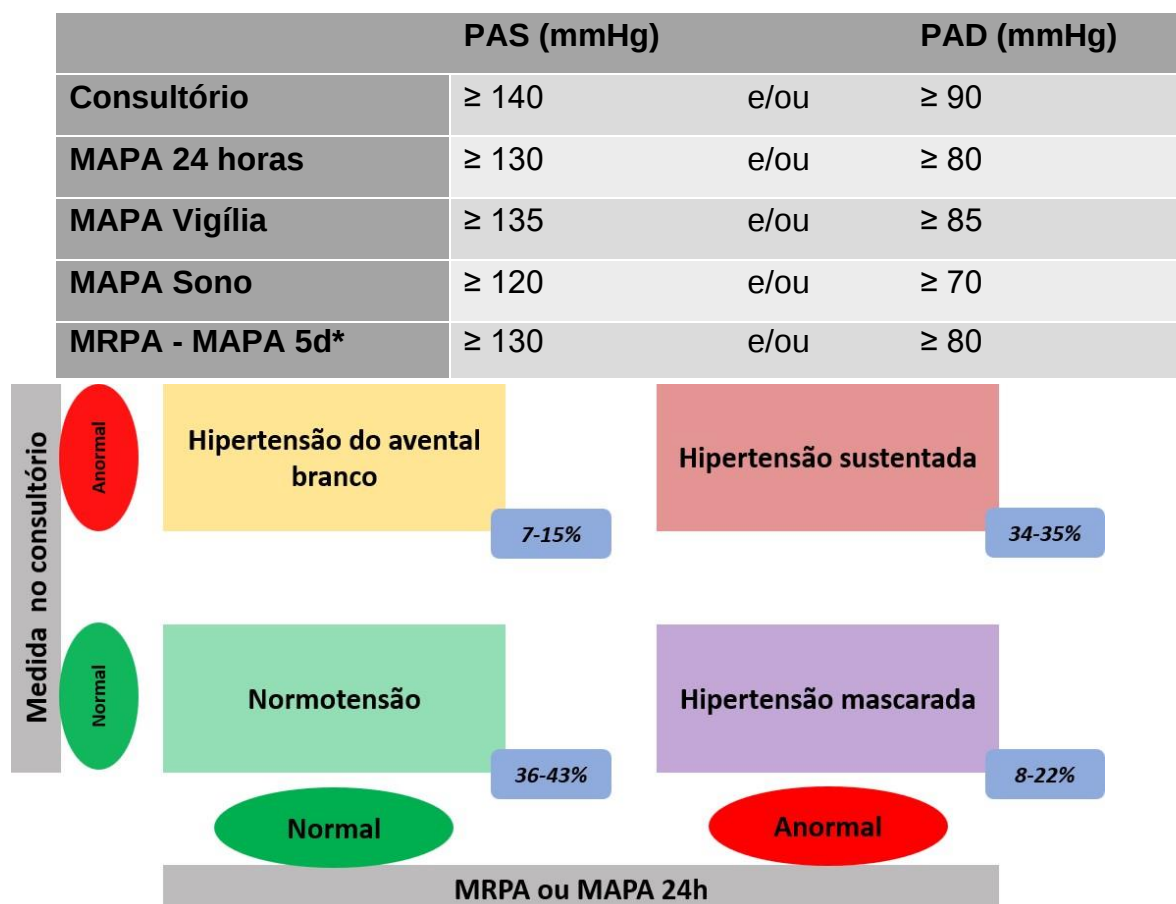
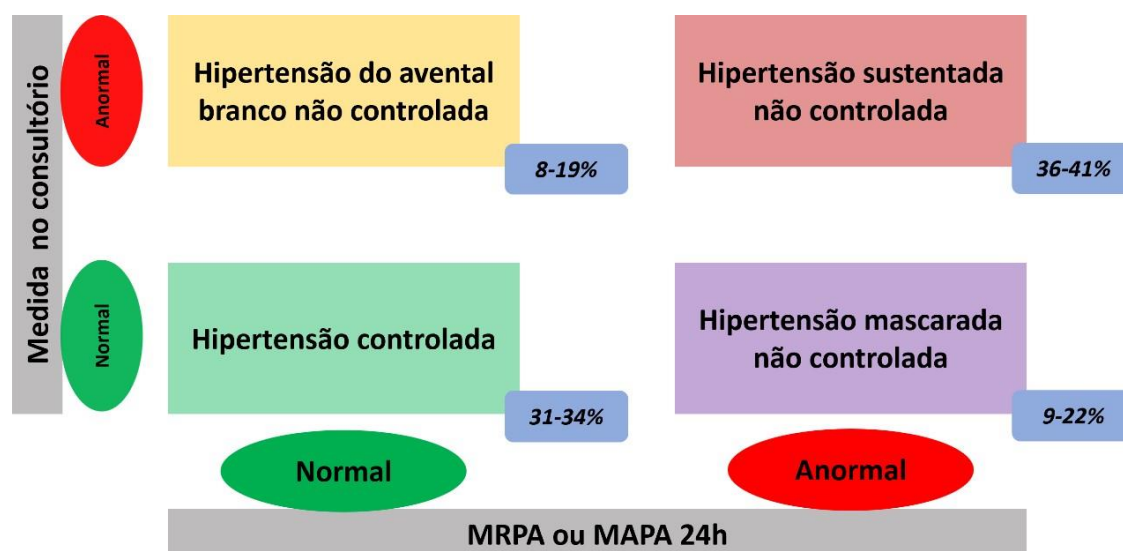


Figura 2. Comportamento da PA e suas prevalências em hipertensos tratados. (43,45)

2.1 Normotensão e hipertensão controlada

Define-se normotensão quando os valores da PA medida no consultório são inferiores a 140/90 mm Hg e médias de PA obtidas pela MAPA 24h ou pela MRPA inferiores a 130/80 mmHg, na ausência do uso de medicamentos anti-hipertensivos. Caso o indivíduo faça uso de medicação anti-hipertensiva, ele é definido como indivíduo com HC. (5,46)

2.2 Hipertensão sustentada e hipertensão sustentada não controlada

HS é definida quando os valores de PA são anormais pelas medidas de PA no consultório ($\geq 140/90$ mmHg) e médias de PA anormais pela MAPA 24h ou MRPA ($\geq 130/80$ mmHg). Caso o indivíduo faça uso de medicamento anti-hipertensivo é definido como indivíduo com HSNC. (5,46)

2.3 Hipertensão do avental branco e hipertensão do avental branco não controlada

A HAB se caracteriza por valores anormais na medida da PA no consultório ($\geq 140/90$ mmHg) e normais de PA pela MAPA 24h ($< 130/80$ mmHg) ou pela MRPA ($< 130/80$ mmHg) em indivíduos sem tratamento. Quando este comportamento ocorre em pacientes sob tratamento, denomina-se HABNC.

2.3.1 Efeito do avental branco

O efeito do avental branco se caracteriza por exacerbação da PA na presença do médico que pode ocorrer na faixa de normotensão ou hipertensão. A presença deste efeito não muda o diagnóstico do comportamento de HA do paciente. (47–49) Na MAPA, tem sido considerado, empiricamente, efeito do avental branco significativo quando ≥ 20 mmHg para a PA sistólica e/ou ≥ 10 mmHg para a PA diastólica. Na MRPA o efeito do avental branco significativo, também denominado reação de alarme, deve ser considerado quando ≥ 15 mmHg para a PAS e/ou ≥ 9 mmHg para a PA diastólica. (50)

2.3.2 Investigação

Como não existem dados patognomônicos, as características que orientam a pesquisa do diagnóstico de HAB são: hipertensão sistólica ou diastólica isolada no consultório, idosos, mulheres, gestantes, não fumantes, indivíduos sem lesão de órgão-alvo e, principalmente, pacientes com diagnóstico de hipertensão estágio 1. (50–53)

2.3.3 Prognóstico

O risco atribuído aos pacientes que têm HAB tem sido muito discutido. Alguns estudos apontam que os pacientes que têm esse diagnóstico apresentam risco cardiovascular intermediário entre NT e HS, porém mais próximo ao risco atribuído aos normotensos. (54–56) *Por outro lado, pacientes com HABNC não parecem ter maior risco cardiovascular do que aqueles com HC.* (57)

2.3.4 Seguimento e Tratamento

Nos pacientes com HAB existe aumento do risco para se transformar em HS quando comparados aos normotensos. Assim, recomenda-se que o diagnóstico de HAB seja confirmado e os pacientes sejam seguidos anualmente, ou mais frequentemente naqueles com risco alto, por meio de MAPA e/ou MRPA para detectar progressão para HS, já que eles têm maior probabilidade de se tornarem hipertensos. (54) Não

existem evidências de benefícios de intervenções medicamentosas e o tratamento não medicamentoso deve ser considerado para todos os pacientes com HAB. (49)

2.4 Hipertensão Mascarada e Hipertensão Mascarada Não Controlada

A HM se caracteriza por valores normais de PA no consultório ($<140/90$ mmHg) e anormais de PA pela MAPA durante o período de 24 horas ($\geq 130/80$ mmHg), ou pela MRPA ($\geq 130/80$ mmHg). Quando este comportamento ocorre em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo, denomina-se HMNC. É importante enfatizar que na HM ocorre mudança de diagnóstico de normotensão no consultório para HA fora dele.

2.4.1 Efeito de Mascaramento

O efeito do mascaramento significativo, ou reação de mascaramento, é definido pela diferença ≤ -1 mmHg entre a média da PA sistólica e/ou PA diastólica obtida na clínica e a média da MRPA. Contudo, a presença deste efeito não muda o diagnóstico do comportamento de HA do paciente. (18,58,59)

2.4.2 Investigação

As características que podem sugerir o diagnóstico de HM e que merecem investigação são: relatos de medidas de PA elevadas fora do consultório, indivíduos com pré-hipertensão no consultório, com lesão de órgão-alvo (hipertrofia de ventrículo esquerdo, retinopatia hipertensiva, microalbuminúria, alteração da função renal), ou com risco cardiovascular elevado (incluindo diabéticos, e com doença renal crônica). (52) Indivíduos com pré-hipertensão possuem 3 vezes mais risco de terem HM em comparação com indivíduos sem pré-hipertensão. (60) Contudo, a estratégia de se selecionar pacientes com pré-hipertensão no consultório tem acurácia apenas modesta para prever a presença de HM. (60)

2.4.3 Prognóstico

Quando comparados aos normotensos, indivíduos com HM possuem pior prognóstico, sendo este similar à HS. De maneira análoga, a HMNC apresenta pior prognóstico quando comparada à HC, tendendo a ser similar à HSNC. (53,61)

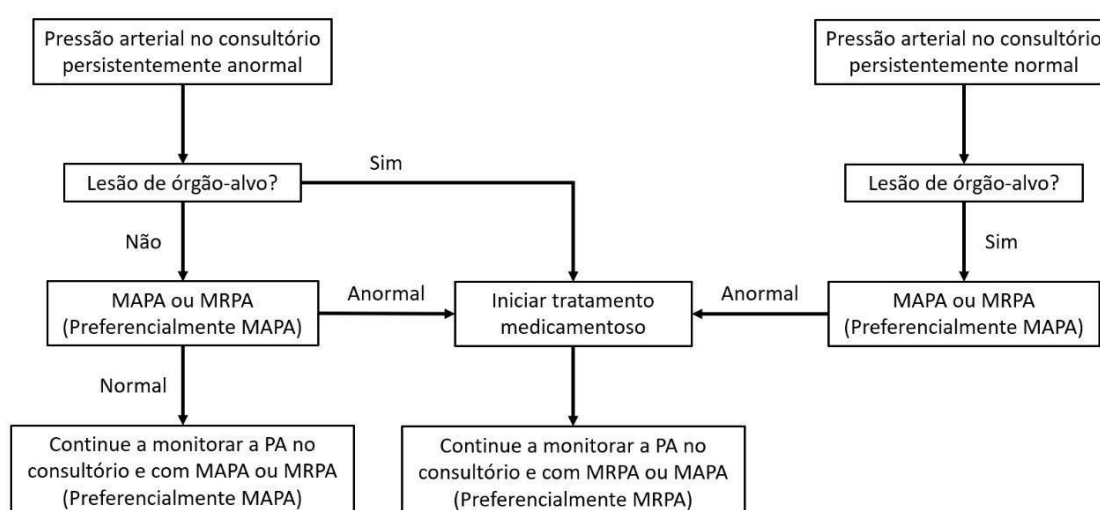
2.4.4 Tratamento

Em um primeiro momento, pode-se supor que o pior prognóstico associado à HM possa justificar o seu tratamento, tal como na HS. (62) No entanto, até o momento, não há resultados de ensaios clínicos prospectivos analisando o efeito do tratamento da HM sobre o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade.

Dada a presença de risco cardiovascular semelhante à HS, a orientação de mudança de estilo de vida pode ser apropriada. (9) Mesmo sem evidências conclusivas para tal, caso o tratamento medicamentoso seja instituído, sobretudo em pacientes com lesão de órgão-alvo estabelecida, faz-se necessário avaliar a resposta com base na medida da PA fora do consultório. (9,63)

Um fluxograma adaptado de Huang e colaboradores é sugerido nesta diretriz na Figura 3 para avaliação, diagnóstico e condutas na HM e HAB, caso a MAPA ou MRPA estejam disponíveis.

Figura 3. Fluxograma para avaliação, diagnóstico e condutas na hipertensão mascarada e hipertensão do avental branco.



FONTE: MODIFICADO DE HYPERTENSION. 2021; 77:254–264.

2.5 Hipertensão resistente

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a PA permanece acima das metas recomendadas com o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina), um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada, em doses máximas preconizadas e toleradas; e um diurético (preferencialmente um tiazídico de longa ação).⁽⁶⁴⁾ A HAR é uma indicação bem definida para a realização da medida da PA fora do consultório. ^(5,18) A MRPA e a MAPA, são mandatórias no diagnóstico e acompanhamento da HA resistente e refratária devido à grande magnitude do efeito do avental branco encontrada nessas condições clínicas, sendo fundamental para afastar a pseudorresistência e, portanto, definir os 4 comportamentos da HAR: HAR verdadeira, HAR do avental branco, HAR mascarada e HAR controlada. ^(5,18,64) Embora a grande maioria dos estudos seja baseada na MAPA, a MRPA tem uma boa concordância com a MAPA nestes pacientes, sendo o método preferencial para o acompanhamento de hipertensos resistentes, principalmente nos hipertensos com valores mais elevados da PA em consultório. ⁽⁶⁵⁾

3. INDICAÇÕES, VANTAGENS E DESVANTAGENS DA MAPA E MRPA

As indicações para uso da MAPA e MRPA estão apresentadas no Quadro 2, enquanto as vantagens e desvantagens destes métodos estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 2. Indicações da MAPA e da MRPA.

Indicações	MAPA	MRPA
Suspeita de HAB – efeito avental branco	X	X
HA estágio 1 (140-159 e/ou 90-99 mmHg) no consultório	X	X
PA > 140/90 mmHg no consultório sem LOA e baixo RCV	X	X
Hipertensão sistólica isolada ou diastólica isolada no consultório	X	X
Suspeita de HM – efeito de mascaramento	X	X

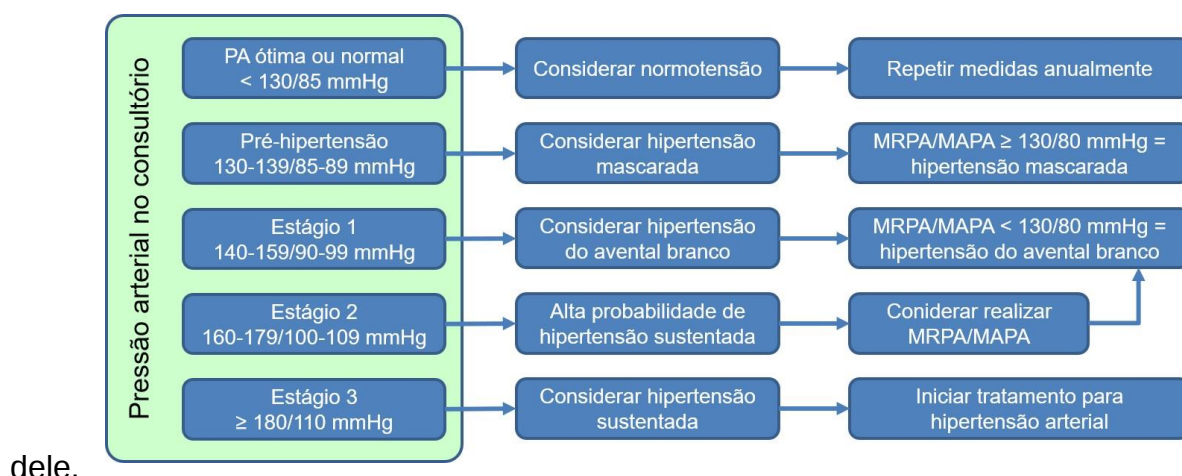
PA faixa de pré-hipertensão (130-139 e/ou 85-89 mmHg)	X	X
PA < 140/90 mmHg no consultório com LOA e alto RCV	X	X
Suspeita de efeito do avental branco	X	X
PA elevada no consultório ou suspeita de pré-eclâmpsia em gestantes	X	X
Identificar HTNC, HAR e redução excessiva da PA	X	X
Ajustar a medicação anti-hipertensiva;	X	X
Assegurar controle adequado da PA	X	X
Avaliar o controle da PA nas 24h, durante o sono e atividades diárias	X	
Identificar hipotensão postural, pós-prandial e na sesta	X	
Avaliar as variações da PA na disautonomia	X	
Avaliação de sintomas, principalmente de hipotensão	X	
Monitorar a eficácia do tratamento no longo prazo e melhorar a adesão		X

Quadro 3. Limitações e Vantagens da MAPA e da MRPA.

Limitações	MAPA	MRPA
Braços com dificuldade do ajuste adequado do manguito	X	X
Situações clínicas associadas a distúrbios do movimento, como Parkinson;	X	X
Arritmias cardíacas como fibrilação atrial, <i>flutter</i> atrial e extrassístoles ventriculares frequentes	X	X
Valores muito elevados da PAS	X	
Dificuldade do paciente e/ou do cuidador de executar as medidas		X
Vantagens	MAPA	MRPA
Medida da PA fora do consultório e sem a presença do médico	X	X
Correlação com prognóstico melhor do que a PA no consultório	X	X
Pode reduzir gastos com saúde	X	X

É considerado padrão-ouro na avaliação da PA	X	
Avalia o controle da PA nas 24h; durante o sono e atividades diárias	X	
Avalia a elevação rápida da PA matinal	X	
Melhor método para monitoramento de longo prazo		X
Favorece o controle da PA e adesão ao tratamento		X
Custo menor do que o da MAPA		X
Desvantagens		
Disponibilidade por vezes limitada	X	X
Relutância de alguns pacientes em usar e repetir o exame	X	X
Pode ser desconfortável, principalmente durante o sono	X	
Frequentemente a PA durante o sono não é calculada de acordo com os horários de sono do indivíduo	X	
Medida da PA somente em repouso na vigília		X
Requer orientação e treinamento; potencial para erro de medida: medida em momentos inadequados, número excessivo de medidas, indução de ansiedade, mudança da medicação pelo paciente, paciente relata os valores mais baixos		X

Atualmente o diagnóstico e o tratamento da HA é baseado nas medidas de PA no consultório e fora dele. A Figura 4 apresenta um algoritmo que norteia como interpretar o comportamento da PA neste cenário.

Figura 4. Interpretação do comportamento da pressão arterial no consultório e fora

CAPÍTULO 3 - MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)

1. DEFINIÇÃO

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA), é o método que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas ou mais, enquanto o paciente realiza as suas atividades usuais na vigília e durante o sono. (18)

A MAPA foi descrita há mais de 50 anos e, atualmente, é realizada com o emprego de monitores totalmente automatizados. (66)

2. PROTOCOLOS PARA REALIZAÇÃO DA MAPA

Recomenda-se que o monitor seja programado para medir a PA entre 15 e 20 minutos durante a vigília e entre 20 e 30 minutos no período do sono. (5,18,67,68) O período do sono pode ser programado previamente conforme o horário habitual de sono informado pelo paciente e definido posteriormente conforme o registrado no diário. Deve ser sempre colocado um manguito de tamanho adequado no braço não dominante, a não ser em condições especiais ou caso haja uma diferença da PA entre os braços acentuada (> 10 mmHg).

2.1 Reprodutibilidade da MAPA

A MAPA é um exame que apresenta boa reprodutibilidade desde que realizada em curto intervalo de tempo com as mesmas condições técnicas e clínicas. Os valores das médias de PA sistólica e PA diastólica obtida em 24h, vigília e sono, apresentam resultados semelhantes em exames consecutivos, realizados em curto intervalo de tempo. (69,70)

Em relação ao descenso do sono também costuma haver boa reprodutibilidade, não havendo diferença significativa entre o primeiro e o segundo exame. A reprodutibilidade do comportamento da PA entre os períodos de vigília e sono é questionada na literatura por causa da probabilidade de 30 a 50% dos indivíduos mudarem de estado em exames subsequentes, especialmente quando existem variáveis que possam interferir, tais como estresse ao exame, mudanças farmacológicas e qualidade do sono. (18)

3. ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES E PROFISSIONAIS DE SAÚDE

3.1 Diário de atividades durante o exame.

O paciente deve ser orientado a fazer anotações simplificadas no diário de atividades para que seja possível correlacionar as atividades, sintomas e uso de medicamentos durante o período de exame. Para assegurar o preenchimento correto é recomendada verificação dos registros feitos no momento da retirada do equipamento. Um modelo de Diário de Atividades é sugerido na Figura 1 e as orientações para o seu preenchimento estão no Quadro 1.

Figura 1 - Modelo de diário para registro das atividades durante o exame.

Anotações da hora que colocou o aparelho até o almoço (inclusive)			
Hora	Atividades	Sintomas	Medicamentos
Anotações após o almoço até o jantar (inclusive)			
Hora	Atividades	Sintomas	Medicamentos
Anotações após o jantar até a retirada do aparelho (não esquecer horários que dormiu e acordou)			
Hora	Atividades	Sintomas	Medicamentos

Quadro 1. Orientações para o preenchimento do diário de atividades.

Orientações gerais

1. Todos os relatos anotados no diário devem ser sincronizados com o horário mostrado pelo monitor.
2. Especificar horários e atividades realizadas nas 24 horas: profissionais, domésticas, escolares, físicas e de repouso.
3. *Orientações específicas*

Anotar:

- a) Nome, dose e horário dos medicamentos utilizados durante o exame.
- b) Horário das refeições, incluindo o consumo de café.
- c) Na ocorrência do consumo de álcool, cigarro e outras drogas; informar horário e quantidade.
- d) Horários em trânsito e meios de locomoção.
- e) Ocorrência e horários de eventos estressantes.
- f) Presença de sintomas, preferencialmente, com horários de início e término, intensidade (forte, médio ou fraco), tipo (tontura, dor, falta de ar etc.) e medida tomada para sua resolução.

- g)** Horários em que dormiu e acordou, inclusive durante o dia (sesta) e qualidade do sono, identificando-o como bom, regular e ruim, segundo sua percepção, comparando com a qualidade do sono do dia do exame com a que tem habitualmente.
-

3.2 Orientações gerais

Para que o exame tenha a colaboração necessária do examinando, algumas orientações indispensáveis deverão ser dadas a ele no agendamento (Quadro 2) e na instalação do equipamento (Quadro 3). As atividades do profissional de saúde que realiza a instalação e retirada do aparelho estão nos Quadros 4 e 5, respectivamente.

Quadro 2. Orientações para o paciente no momento do agendamento do exame de MAPA.

No dia do agendamento do exame, os pacientes devem receber as orientações descritas a seguir:

1. Realizar a MAPA, preferencialmente, em dia representativo das atividades habituais.
 2. Vestir camisa de manga larga ou sem manga para não limitar o movimento dos braços e interferir na instalação do manguito; as mulheres devem evitar o uso de vestido.
 3. Seguir a orientação do médico sobre o(s) medicamento(s) de uso crônico.
 4. Levar lista de medicamentos em uso com doses e horários da prescrição.
 5. Tomar banho antes do exame, pois não será permitido fazê-lo durante a realização do procedimento.
 6. Levar cinto para facilitar a colocação do monitor na cintura.
-

Quadro 3. Orientações ao paciente no momento da instalação do aparelho de MAPA.

Orientar o paciente quanto aos aspectos descritos a seguir:

1. Não será permitido tomar banho durante o período do exame.
2. Não fazer treinamento físico durante a realização do exame.

3. Ensinar como acionar uma medida manual em caso de necessidade ou presença de sintomas.
4. O braço deve ficar imóvel e relaxado ao longo do corpo durante as medidas.
5. Eventual reajuste do manguito ao longo do dia e a colocação do monitor sob o travesseiro durante o período de sono.
6. Como desligar o monitor caso haja alguma necessidade urgente ou mal funcionamento do equipamento.
7. Não se deitar sobre o braço que está com o manguito.
8. Preenchimento correto do diário, enfatizando sua importância.

Recomendar:

1. Que o monitor não seja desconectado e o manguito não seja trocado de braço.
 2. Que o monitor não seja exposto à água, gelo, excesso de poeira ou calor.
 3. Que mantenha suas atividades habituais durante o exame.
 4. Que entre em contato em caso de urgência.
-

Quadro 4. Atividades do profissional da saúde no momento da instalação do aparelho de MAPA.

No dia da realização do exame, o profissional responsável pela instalação do monitor deve seguir as recomendações descritas a seguir:

1. Explicar detalhadamente como será o exame e recomendar a manutenção das atividades habituais durante o período em que ele será realizado.
2. Recomendar o seguimento da orientação médica quanto ao uso dos medicamentos.
3. Orientar o paciente que não pratique exercícios físicos durante o período de realização do exame.
4. Medir o peso e a estatura
5. Medir a circunferência do braço e selecionar o manguito com largura e comprimento adequados.
6. Medir a PA na posição sentada, após cinco minutos de repouso, em ambos os braços, antes da instalação do aparelho pelo método auscultatório ou oscilométrico, preferencialmente de forma simultânea.

7. Instalar o manguito no braço não dominante, se a diferença da PA sistólica for < 10 mmHg. Quando ≥ 10 mmHg, usar o manguito no braço com maior valor de PA.
 8. Posicionar o manguito de 2 a 3 cm acima da fossa cubital, seguindo a orientação específica do equipamento em uso.
 9. Programar o monitor seguindo as informações do paciente para a definição dos períodos de vigília e sono. Seguir as orientações estabelecidas no item “Protocolo para a realização do exame”.
 10. Após a colocação do equipamento, comparar a medida obtida pelo monitor de MAPA com a medida obtida pelo método auscultatório ou oscilométrico, certificando-se de que as diferenças não sejam superiores a 5 mmHg.
 11. Certificar-se de que o paciente compreendeu claramente todas as orientações e que está seguro para contribuir adequadamente para a realização do exame.
 12. Fazer, pelo menos, duas medidas de teste antes de liberar o paciente.
-

Quadro 5. Atividades do profissional da saúde no momento da retirada do aparelho de MAPA.

1. Conferir o preenchimento do diário com o paciente, especialmente no que se refere aos horários de tomada dos medicamentos, a duração e qualidade do sono e o relato dos “acontecimentos ocasionais”.
 2. Fazer, pelo menos, duas medidas de teste.
 3. Fazer a análise subjetiva da qualidade das atividades exercidas no período de monitorização como, por exemplo: se manteve atividades regulares, se sentiu limitação de suas atividades por incômodo com as insuflações, entre outros. Esses fatos devem ser considerados na interpretação e emissão do laudo.
 4. Verificar o número de leituras válidas durante a vigília e o sono e informar o paciente sobre a necessidade de repetir o exame.
 5. Transferir os dados do monitor para o computador e colocar informações tais como: peso, altura, medicações com dose e número de tomadas, horários das principais atividades (dormir, acordar, desjejum, almoço, jantar).
-

4. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

4.1 Critérios para interpretação do exame

Para um exame ser considerado válido para interpretação adequada, deverá apresentar um número mínimo de 16 medidas válidas na vigília e 8 durante o período de sono. (18) Idealmente o exame não deve ter períodos superiores a 2 horas sem medidas e duração menor do que 22 horas. Dependendo do objetivo do exame e em situações especiais, a juízo clínico, pode ser aceito número menor de medidas que o preconizado ou ser analisado, isoladamente, o período com número de medidas adequados, seja a vigília ou o sono.

4.2 Valores de anormalidade

Apesar da relação contínua entre a PA medida por MAPA e risco cardiovascular, na prática clínica é necessário que se estabeleçam pontos de corte para anormalidade. Os pontos de corte de hipertensão arterial (HA) para PA medida pela MAPA atualmente são definidos por poucos estudos de coorte e por diretrizes internacionais (Tabela 1 do capítulo 2). (54,56,71,72)

4.3 Comportamento da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono

A MAPA tem a característica única, entre os métodos de medida da PA, de registrar a PA no período de sono. Caracteriza-se o padrão vigília-sono avaliando-se a diferença percentual entre as médias de PA nesses dois períodos (Tabela 1). (73) Não existem evidências que esses padrões de descenso da PA tenham alguma implicação terapêutica, sendo, portanto, considerados tão somente marcadores de risco.

Tabela 1. Classificação do comportamento da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono.

Comportamento da Pressão Arterial (PA)	Descenso PA (%)
Descenso presente	$\geq 10 \leq 20$
Descenso ausente ou ascensão da PA	≤ 0
Descenso atenuado	$> 0 < 10$
Descenso acentuado	> 20

Os pacientes considerados de maior risco são aqueles em que a PA média no sono não cai entre 10 e 20% em relação à vigília. (74)

4.4 Ascensão matinal da pressão arterial

A elevação matinal da PA reflete o aumento dessa variável nas primeiras horas da manhã e decorre da atividade simpática. Vários modos de se determinar a elevação matinal da PA têm sido propostos em diferentes estudos. (75–78) Contudo, a dificuldade na padronização do cálculo desse parâmetro e a sua baixa reprodutibilidade indicam que ele não deve ser usado na prática clínica. (73)

4.5 Cargas de pressão, áreas sob as curvas, variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca

4.5.1 Cargas de pressão

É, por definição, o percentual de medidas anormais para o período de registro obtido. Podem ser avaliadas nos períodos de vigília, sono e de 24h. A figura 2 exemplifica o cálculo da carga pressórica. Por seu cálculo apontar apenas que houve valores elevados, mas não os quantificar, pode haver pacientes com uma mesma carga pressórica e valores médios de pressões completamente diferentes. Sua fraca correlação com desfechos clínicos torna seu uso dispensável na prática clínica. (79)

Figura 2. Exemplo de como calcular a carga pressórica da PA.

	Valores anormais		Número de pressões anormais	Número total de pressões	Carga pressórica
PAS	≥ 135 mmHg	Vigília	36	48	75%
	≥ 120 mmHg	Sono	4	16	25%
	≥ 130 mmHg	24 horas	40	64	62,5%
A carga pressórica da PAD é calculada da mesma forma, considerando os valores de normalidade dos períodos vigília e sono!					

PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica

4.5.2 Áreas sob as curvas

É a área definida sob a curva de PA registrada que se localiza acima dos limites de normalidade da PA para o respectivo período analisado. (80)

Podemos considerar que este parâmetro tem uma importância clínica maior que as cargas de pressões isoladas, pois leva em consideração além da quantidade de medidas acima do normal no registro, também o nível destes valores registrados. (80)

Com esta avaliação bidimensional podemos obter uma estimativa mais precisa do impacto da PA de 24h. No entanto, este cálculo de planimetria não está disponível nos programas de computador para laudos de MAPA utilizados comercialmente. A análise das correlações entre cargas de pressões, médias de 24h e subperíodos e áreas sob as curvas de pressões mostrou que há forte correlação entre os valores das áreas obtidas com os demais parâmetros. Igualmente, as áreas sob as curvas mostraram boa correlação com hipertrofia ventricular esquerda. Em contrapartida, por faltarem parâmetros de normalidade e evidências de correlação desta medida com desfechos clínicos, não há ainda indicação para seu uso na prática clínica.

4.5.3 Variabilidade da pressão arterial

É a variação dos valores de PA sistólica e diastólica obtidos no período de 24h do registro. Poderá ser avaliada individualmente no período de vigília, sono ou nas 24h. Nos relatórios é expressa pelo desvio padrão dos valores pressóricos, embora também possa ser obtida pelo coeficiente de variância e “variabilidade real média”. (81)

A partir de estudos da medida contínua da PA, têm-se acumulado evidências que correlacionam o aumento da variabilidade a desfechos cardiovasculares, renais e neurológicos indesejáveis e a um maior risco de HAB e HM. (63) Entretanto, por não ter valor de referência de normalidade e pela falta de dados que apoiem que o tratamento atuando sobre a variabilidade traria alguma vantagem clínica, a sua aplicabilidade fica prejudicada.

4.5.4 Frequência cardíaca

É a estimativa do valor da frequência dos batimentos cardíacos obtidos pelo pulso arterial durante o registro dos valores de PA nas 24h. (82) É um dado pouco estudado em termos de significado clínico a partir do registro da MAPA, já que os aparelhos convencionais estimam com pouca sensibilidade esse comportamento.

Por ser um indicador muito susceptível a erros e pela falta de parâmetros de normalidade, a frequência cardíaca obtida pela MAPA não tem aplicabilidade clínica.

5.INTERPRETAÇÃO DA MAPA E EMISSÃO DE LAUDO

5.1 Emissão de laudo

O laudo da MAPA deve conter os itens listados no Quadro 6. (83) Os diversos tipos de comportamento da PA, tais como: normotensão, HA, HAB ou HM não devem ser estabelecidos pois são diagnósticos clínicos.

Quadro 6. Itens que deverão constar no relatório de MAPA.

Data e horário de início e término do exame.

Número e porcentagem das medidas realizadas e das efetivamente válidas.

Médias de PA sistólica nas 24h, vigília e sono.

Médias da PA diastólica nas 24h, vigília e sono.

Comportamento da PA entre vigília e o sono.

Episódios de hipotensão.

Correlação entre atividades, sintomas e medicamentos.

Conclusão.

5.2 Comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica nas 24 horas, vigília e sono

O laudo deve especificar as médias das pressões arteriais sistólicas e diastólicas durante o período de 24h, na vigília e no sono. Existe correlação positiva, tanto em hipertensos tratados quanto em não tratados, entre os valores PA sistólica e/ou PA diastólica de 24h, na vigília e/ou no sono com morbidade e mortalidade cardiovascular, além de lesões em órgãos-alvo. (71,84–86)

5.3 Comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica entre os períodos de vigília e sono

A classificação do comportamento da PA entre os períodos de vigília e sono está na Tabela 1. O laudo deve descrever a classificação do descenso da PA sistólica e da PA diastólica, conjuntamente, quando as classificações forem iguais e, separadamente, quando forem diferentes. (87)

Para a definição dos períodos de vigília e sono é fundamental a anotação dos horários em que o indivíduo submetido ao exame dormiu e acordou. Esses dados devem estar claramente anotados no diário de atividades. A qualidade do sono referida durante o exame também deve ser considerada no momento da interpretação.

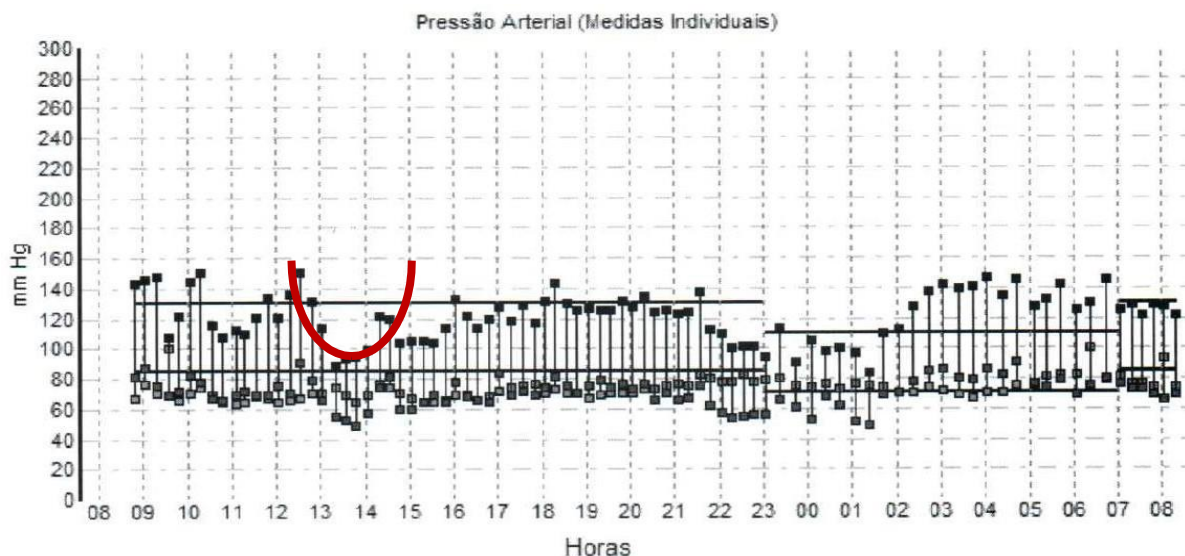
Vale lembrar que a inversão do comportamento fisiológico da PA vigília-sono, a ausência de descenso ou a ascensão da PA podem estar relacionadas a determinadas condições, tais como: distúrbio do sono provocado pelo exame, controle inadequado da PA em pacientes tratados, alguns tipos de HA secundária, indivíduos com apneia do sono, disautonomia e uso de alguns medicamentos como, por exemplo, a ciclosporina.

5.4 Pico de pressão e hipotensão

Os picos de PA são elevações de duas ou três medidas de forma progressiva, que estão muito acima das médias de PA observadas, antes e depois do evento. No entanto, deve-se observar que, na maioria das vezes, valores elevados e isolados da PA correspondem a artefatos e não devem ser caracterizados como picos de pressão. Como não há estudos prospectivos que avaliaram o prognóstico em decorrência de picos de PA, o seu significado é muito restrito e não se recomenda que sejam descritos no laudo.

A Hipotensão é caracterizada por episódios em que a PA apresenta valores bem mais baixos do que as médias de PA observadas antes e depois do evento, desde que acompanhados de sintomas (Figura 3). As reduções da PA não acompanhadas de sintomas não deverão ser descritas como hipotensão.

Figura 3. Episódio de queda de pressão arterial na MAPA.



Episódios sintomáticos de diminuição da PA podem ocorrer nas seguintes situações: uso de medicamentos, síncope, lipotimia, hipotensão postural e neuropatia autonômica. Medidas isoladas e não acompanhadas de sintomas, ainda que com acentuadas quedas da PA, também podem ser decorrentes de artefato técnico.

5.5 Correlação entre atividades, medicamentos utilizados e sintomas

O correto preenchimento do “Diário de Atividades” pelo paciente é de extrema importância para a correlação das modificações da PA com os medicamentos utilizados, atividades e sintomas durante a realização do exame. Devem estar especificadas as doses dos medicamentos, horários das tomadas, e registro das principais atividades (dormir, acordar, desjejum, almoço e jantar).

Os sintomas deverão ser mencionados com a hora em que ocorreram e a intensidade. No laudo, deve ser mencionado se o sintoma descrito provocou alguma variação da PA, deverá ser registrado no diário se a medicação foi tomada no dia da realização do exame e deverão constar os anti-hipertensivos utilizados, bem como doses e horários das tomadas.

5.6 Conclusão

Na conclusão devem constar:

a) quando o paciente refere que a qualidade do sono foi boa ou regular:

1. o comportamento normal ou anormal da PA sistólica e/ou PA diastólica durante as 24h;

2. o descenso presente, ausente, acentuado ou atenuado da PA sistólica e/ou PA diastólica;
3. o controle ou não da PA sistólica e/ou PA diastólica nos períodos de vigília e sono do exame quando o paciente refere uso de anti-hipertensivos.

b) quando o paciente refere que a qualidade do sono foi ruim não deve ser analisado o descenso da PA durante o sono e o comportamento e o controle da PA devem ser descritos somente para o período de vigília:

1. o comportamento normal ou anormal da PA sistólica e/ou PA diastólica durante a **vigília**;
2. o controle ou não da PA sistólica e/ou PA diastólica no período de **vigília** do exame.

Exemplo de conclusão quando paciente refere que a qualidade do sono é boa ou regular:

1. Comportamento anormal da pressão arterial sistólica e normal da pressão arterial diastólica baseado nas médias de pressão de 24h.
2. Descenso ausente da pressão arterial sistólica e acentuado da pressão arterial diastólica durante o sono.
3. A medicação referida controlou a pressão arterial diastólica, mas não controlou a pressão arterial sistólica durante os períodos de vigília e sono desta monitorização.

Exemplo de conclusão quando paciente refere que a qualidade do sono é ruim:

1. Comportamento anormal das pressões arteriais sistólica e diastólica baseado nas médias de pressão de vigília.
2. A medicação referida não controlou as pressões arteriais sistólica e diastólica durante o período de vigília desta monitorização.

Exemplo de descrição da Variação da Pressão entre a vigília e o sono quando o paciente refere qualidade de sono ruim.

1. Variação da Pressão entre a vigília e o sono

Paciente refere qualidade de sono ruim. Assim, a análise do comportamento da pressão arterial durante o sono não pode ser realizada.

Recomenda-se que ao final do laudo seja colocada a seguinte ressalva:

A MAPA, como os demais exames complementares em medicina, deve ser avaliada segundo critérios do médico assistente.

Finalmente, é importante salientar que o modelo de laudo aqui sugerido é uma orientação do que pode ser feito. Cada médico pode estabelecer seu modelo de laudo desde que contenha as informações essenciais para o médico que solicitou o exame. Outro aspecto importante é que o laudo deve se ater às informações oferecidas pelo exame, sem deduções e conclusões clínicas que não são fornecidas pelo exame.

6. APLICAÇÕES CLÍNICAS DA MAPA

6.1 Para avaliação do prognóstico de pacientes com hipertensão arterial

Os diferentes componentes da PA obtidos com a MAPA fornecem subsídios relevantes para a avaliação do risco cardiovascular e do prognóstico em pacientes hipertensos.

As médias de PA de 24h, vigília e sono correlacionam-se mais fortemente com lesões de órgãos-alvo, morbidade e mortalidade que as medidas casuais. (88)

O comportamento da PA durante o sono, parâmetro somente obtido por meio da MAPA dentre todos os demais métodos de medida indireta da PA, também determina risco cardiovascular, com associação independente entre o aumento da PA sistólica durante esse período e mortalidade por eventos cardiovasculares. (89) Pacientes com descenso sistólico durante o sono atenuado, apresentaram maior incidência de infartos lacunares cerebrais que pacientes com descenso normal da PA. (90)

Atenuação do descenso da PA durante o sono associa-se a maior risco de eventos cardiovasculares também em indivíduos com doença renal crônica, em idosos e em pacientes com doença arterial coronariana. (90–92)

Associação independente do padrão de descenso da PA e eventos cardiovasculares foi igualmente demonstrada em coorte de hipertensos resistentes. Uma redução da PA inferior a 10%, ou sua elevação durante o sono, associou-se com desfecho combinado de eventos cardiovasculares e mortalidade total após seguimento médio de 4,8 anos. (93)

6.2 Para avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva

Diretrizes têm dado maior ênfase ao papel da MAPA no diagnóstico e no seu maior poder de estabelecer o prognóstico do que na avaliação da eficácia da terapêutica. Alguns estudos têm demonstrado resposta discrepante da eficácia do tratamento quando se comparam a MAPA e a PA de consultório. (94,95) Foi demonstrado controle em apenas 12% dos casos pela avaliação da PA de consultório, enquanto na MAPA houve controle em 33% dos casos. Além disso, 38% dos pacientes tiveram sua prescrição modificada pela MAPA, 32% tiveram que adicionar outra medicação e 14% dos pacientes novos diagnosticados no consultório foram mantidos sem medicação depois de realizarem a MAPA. (94) Estudos longitudinais utilizando MAPA, desenhados especificamente para avaliação da eficácia terapêutica, são necessários antes de se generalizar as indicações do método a todos os hipertensos.

7. MAPA EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

7.1 Crianças e adolescentes

Dados substanciais relacionam níveis elevados de PA medidos na infância e adolescência e danos atuais e futuros em órgãos-alvo. (96)

As definições ambulatoriais normativas para os valores da MAPA na população pediátrica são derivadas de estudos na população normal e as recomendações para utilização de MAPA nessa população são baseadas em opiniões de especialistas, e não em evidências decorrentes de estudos bem delineados para esse fim. (97)

A MAPA é considerada procedimento obrigatório para confirmação do diagnóstico de HA em crianças e adolescentes, com medidas de consultório em nível de PA elevada por 1 ano ou mais, ou, em nível de HA estágio 1 em 3 visitas clínicas consecutivas, assim como para avaliação da HA e a ocorrência de padrões circadianos anormais de PA em crianças e adolescentes com condições de alto risco, como: doença renal crônica, diabetes mellitus tipos 1 e 2, pré e pós operatório de coarctação de aorta, transplante de órgãos sólidos, síndrome da apneia obstrutiva do sono, obesidade, suspeita de HM ou HAB e síndromes genéticas associadas à HA como Síndrome de Williams, Síndrome de Turner e a neurofibromatose. (98)

A nova normativa para MAPA pediátrica recentemente publicada apresenta um novo esquema para classificação da medida de PA pela MAPA que, além de favorecer a

transição de cuidado do paciente adolescente para o adulto jovem, elimina o uso da carga pressórica (Tabela 2). (99)

Tabela 2. Classificação para PA de consultório pela MAPA em pacientes pediátricos.

HA = hipertensão arterial; PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD

	PAS/PAD consultório		PAS/PAD MAPA	
	<13 anos	≥13 anos	<13 anos	≥13 anos
PA normal	< p95	<130/80	< percentil 95 OU valores de corte para adolescentes*	<125/75 mm Hg 24-h E <130/80 mm Hg vigília E <110/65 mm Hg sono
HAB	≥ p 95	≥130/80		
HM	< p95	<130/80	≥ percentil 95 OU valores de corte para adolescentes*	≥125/75 mm Hg 24-h OU ≥130/80 mm Hg vigília OU ≥110/65 mm Hg sono
HA ambulatorial	≥ p95	≥130/80		

= pressão arterial diastólica; HAB = hipertensão do avental branco, HM = hipertensão mascarada.

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

7.2 Gestantes

O papel da MAPA na gestação ainda não está claramente definido. O seu uso é útil particularmente na primeira metade da gestação.(100) A HAB, assim como a HM,

pode ocorrer em até um terço das gestantes. Sua identificação é fundamental para evitar o tratamento desnecessário e potencialmente lesivo ao feto. (100)

A HAB tem prognóstico mais favorável do que a hipertensão gestacional, persistindo em 50% dos casos ao longo da gestação e não se associando a complicações. Entretanto, 40% das gestantes desenvolvem hipertensão gestacional, e 8% das gestações cursam com pré-eclâmpsia. (101) Por outro lado, 22% de 158 gestantes cuja HA foi confirmada pela MAPA desenvolveram pré-eclâmpsia. (101) Nesse estudo, a HA durante o sono ocorreu em 60% dos casos, sendo mais associada com risco de pré-eclâmpsia e de complicações fetais. A suspeita diagnóstica de HM é mais difícil, devendo ser pesquisada na presença de lesão em órgão-alvo na gestante.

Esta diretriz sugere que:

- a) MAPA está indicada para avaliar a suspeita de HAB e de HM na gestação; e
- b) Os valores de referência para o diagnóstico de hipertensão na gestação devem ser idênticos àqueles usados para a população em geral ($\text{MAPA} \geq 130/80 \text{ mmHg}$). (102)

7.3 Idosos

A MAPA pode dar informações clínicas valiosas em pacientes idosos, como nos casos de suspeita de hipotensão arterial postural, pós-prandial, medicamentosa e situacional, bem como na avaliação de disautonomias e síncope. Nos idosos, algumas limitações devem ser salientadas: a) aceitam-se para os idosos os mesmos valores de normalidade da MAPA adotados para os adultos não idosos e b) a redução do descenso da PA durante o sono, a pressão de pulso aumentada e a elevação matinal precoce da PA, comuns nos idosos, relacionam-se a aumento do risco cardiovascular. (85,103,104)

Pacientes com descenso acentuado, com queda $> 20\%$ da PA sistólica, tiveram maior incidência de acidente vascular cerebral isquêmico, enquanto o aumento da PA sistólica durante o sono associou-se ao maior risco de acidente vascular cerebral hemorrágico. (105)

7.4 Diabetes mellitus

A ausência de descenso da PA durante o sono, a elevação da PA durante o sono em relação à de vigília, a HA durante o sono, a HM e a variabilidade pressórica são altamente prevalentes em pacientes com diabetes tipo 2, com ou sem história conhecida de HA. (106) Em pacientes com diabetes mellitus, a MAPA pode contribuir

para a avaliação de hipotensão secundária à neuropatia autonômica cardiovascular, muitas vezes relacionada a sintomas como síncope, tonturas e sudorese, auxiliando no diagnóstico diferencial com hipoglicemia. (107) A HA sistólica durante o sono destaca-se como um preditor de danos aos órgãos-alvo em pacientes com diabetes tipo 2. (106) Por outro lado, a ausência de descenso da PA durante o sono foi associada à doença cardiovascular, neuropatia e retinopatia, enquanto a elevação matinal da PA foi associada à neuropatia. (108)

7.5 Doença renal crônica

Em qualquer estágio da doença renal, a MAPA pode identificar as alterações do padrão vigília/sono, detectar episódios de hipotensão arterial, HM e HAB. (109) Além disso, nos indivíduos com DRC, os valores de PA obtidos com a MAPA estão correlacionados de forma independente com a massa ventricular esquerda, ritmo de filtração glomerular, proteinúria e outras lesões em órgãos-alvo. (110,111) Nos pacientes em hemodiálise, a MAPA de 24h pode não contemplar a avaliação da PA ao longo do ciclo dialítico. Assim, a realização de MAPA de 44h, instalada após a sessão de diálise do meio da semana (entre a segunda e terceira sessão da semana) e retirada imediatamente antes da sessão seguinte, permite avaliação mais adequada. (91) Em termos práticos, se o software utilizado não contempla o protocolo de 44h, sugerimos a realização de dois exames de 22h em dias consecutivos. Essa diretriz não recomenda o uso da MAPA de 24h em pacientes em hemodiálise. Nessa população, o manguito não pode ser instalado no braço dos pacientes com fístula arteriovenosa. Pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua ou automática também mostram alterações do padrão de comportamento de PA durante o sono. (112)

7.6 Síndrome da apneia obstrutiva do sono

Na fisiopatologia da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), os episódios de micro despertares e hipóxia intermitente deflagram, entre outros eventos, a ativação do sistema nervoso simpático, levando a consequente elevação da PA, principalmente no período de sono. (113)

Estas alterações fisiopatológicas determinam alterações significativas no comportamento da PA pela MAPA, aumentando de forma expressiva o percentual de pacientes com descenso atenuado ou ausente da PA durante o sono. (114)

Uma metanálise mostrou que a prevalência do descenso atenuado na PA pela MAPA em pacientes com SAOS foi de 59%, sendo que a presença da SAOS pelo menos moderada, Índice Apneia-Hipopneia > 15 eventos/hora, aumentou o risco de o paciente apresentar descenso atenuado da PA em pelo menos 1,67 vezes. Tal observação pode explicar, pelo menos em parte, o maior risco cardiovascular apresentado por pacientes com SAOS. (115)

Estudo transversal incluindo 153 pacientes mostrou que pacientes com descenso ausente da PAS na MAPA tinham uma chance de 3,5 vezes maior de apresentarem SAOS moderada quando realizavam a polissonografia, mostrando assim que dados advindos da MAPA podem triar pacientes com maior chance de terem o diagnóstico de SAOS quando da realização do exame de Polissonografia. (116)

7.7 Insuficiência cardíaca

A MAPA pode ser indicada para aperfeiçoar o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) cujos sintomas estejam relacionados a alterações da PA; como, por exemplo, em casos de dispneia paroxística noturna ou IC com fração de ejeção preservada. Igualmente, a MAPA pode ser útil para orientar a terapêutica de pacientes com sintomas causados por hipotensão, já que muitos daqueles com IC avançada apresentam fadiga, sintomas de insuficiência coronariana ou manifestações encefálicas. A MAPA também pode ser utilizada na avaliação de pacientes com IC que serão submetidos a programas de exercício físico. (117)

Pacientes com IC apresentam mais frequentemente ausência de descenso noturno. (118) Alterações do padrão vigília-sono têm sido associadas à gravidade da disfunção sistólica. (119)

Mais recentemente, a mortalidade total e cardiovascular foi avaliada em pacientes com IC com FE reduzida, IC com FE levemente reduzida e IC com FE preservada. A PA sistólica elevada estava associada com aumento de risco entre os pacientes com IC com FE preservada, mas não em pacientes com IC com FE reduzida ou IC com FE levemente reduzida. (120) Nos pacientes com IC com FE reduzida, a PA sistólica/diastólica baixa e a presença de descenso durante o sono foram preditores de alta mortalidade quando comparados àqueles com PA sistólica/diastólica alta e sem descenso durante o sono. (121)

7.8 Exercício físico

A realização de exercício físico durante a realização da MAPA pode produzir medidas incorretas ou a perda de medidas. (122) Após a execução de uma sessão de exercício físico, a PA diminui por várias horas, o que é mais evidente em hipertensos e pode modificar os valores médios da PA ambulatorial habitual do paciente. (123) Assim, a realização de exercício físico deve ser evitada durante a realização da MAPA e sua realização no dia que antecede o exame também deve ser evitada em pacientes que não praticam regularmente.

8. CUSTO-EFETIVIDADE

A MAPA é uma estratégia de escolha para o diagnóstico e início de tratamento para a maioria dos adultos na atenção primária. Diagnosticando corretamente a HAB e a HM o custo total do tratamento da HA e de futuros eventos cardiovasculares e cerebrovasculares é reduzido. (67) O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) realizou uma rigorosa análise de custo-efetividade que demonstrou que a MAPA seria não apenas o meio mais efetivo de fazer o diagnóstico de HA, mas também proporcionaria uma abordagem mais custo-efetiva do que a medida de consultório ou a MRPA em todos os subgrupos de idade e sexo, conduzindo a uma melhoria nos resultados da qualidade da assistência e na redução de gastos quando os custos de longo prazo foram levados em conta. O principal fator de economia de gastos nessa análise foi o fato de que as despesas com o tratamento da HA seriam evitadas devido à melhora de especificidade na realização de diagnóstico com a MAPA. O modelo sugeriu que a terapia anti-hipertensiva seria necessária em cerca de 25% menos pacientes do que se o diagnóstico fosse feito com base apenas na PA de consultório. A economia de custos com medicamentos superou os aumentos de custos associados à utilização da MAPA. As análises foram baseadas no modelo de prestação de cuidados de saúde do Reino Unido e podem não ser consideradas válidas para uso em outros países. (124) O uso da MAPA diminui gastos com medicamentos e com consultas médicas, quando comparado com uso de medidas de consultório. (125) Os benefícios da MAPA são inquestionáveis, principalmente na atenção primária a saúde e vêm sendo incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), tendo sido incorporada integralmente no sistema de saúde suplementar. Na América Latina, muitas Sociedades Científicas de HA e/ou Cardiologia têm dedicado

especial atenção em suas diretrizes quanto ao uso da MAPA para o diagnóstico e controle da HA de modo a estimular as autoridades de saúde a regulamentar o acesso e permitir que mais pacientes possam ter acesso aos benefícios desse exame.

9. PERSPECTIVAS

Desde o início da MAPA em 24h em 1964 houve grande progresso com os equipamentos empregados para a realização do exame. Consequência dessa evolução tecnológica, houve maior conforto para os pacientes com o emprego desses monitores e menor custo para a realização do exame.

Em futuro próximo esperam-se progressos igualmente nesse sentido e a produção de aparelhos capazes de registrar a PA periféricamente, batimento a batimento, por meio de chips que detectem fenômenos mecânicos decorrentes da dinâmica circulatória e transformá-los em valores de PA sistólica e PA diastólica.

Igualmente, já é realidade o registro em 24h de parâmetros da hemodinâmica central, incluindo a PA aórtica, velocidade de onda de pulso e *augmentation index*.

Com o tempo poderemos conhecer as mais amplas aplicabilidades desses parâmetros obtidos e, certamente, nesse momento, a execução desse tipo de exame deverá ser amplamente acessível na prática clínica diária.

As futuras aplicações e possibilidades de uso da MAPA envolvem:

- Monitores de MAPA com actígrafo acoplado
- Manguitos ajustáveis;
- Avaliação de outros parâmetros, além de PA sistólica e PA diastólica, tais como frequência cardíaca, pressão de pulso, velocidade e forma de onda de pulso, variabilidade da PA nas 24 horas ou em subperíodos e elevação matinal da PA;
- Valores referenciais para MAPA de 24 horas resultantes de estudos com diversas populações em todo o mundo;
- Estudos prospectivos para avaliação de prognóstico e de eficácia do tratamento anti-hipertensivo em populações seguidas pela MAPA;
- Desenvolvimento de equipamentos de baixo custo para registro não invasivo da PA batimento a batimento.

CAPÍTULO 4 - MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

1. INTRODUÇÃO

A MRPA é um método que auxilia no diagnóstico de HA e acompanhamento de pacientes hipertensos por meio dos registros da PA por dias, fora do ambiente do consultório, no domicílio. Deve ser feita por indivíduo treinado na medida da PA pelo método oscilométrico, preferencialmente o paciente, ou outra pessoa desde que devidamente treinada, na impossibilidade de o paciente realizar a sua própria medida da PA. Sua característica fundamental é obedecer a protocolo previamente validado, estabelecido e normatizado. (1,5)

2. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

A realização da MRPA com boa qualidade depende fundamentalmente das orientações fornecidas ao paciente. Essas devem abordar fatores que podem modificar a PA ou criar artefatos em sua medida, como os cuidados com o ambiente, o posicionamento e o preparo do paciente. (1,5) Medidas domiciliares devem seguir a mesma sistemática da medida de PA no consultório e também estão sujeitas a variações transitórias (Quadro 1).

Quadro 1. Instruções gerais a serem fornecidas ao paciente para realizar MRPA.

Condições

- Ambiente silencioso com temperatura agradável.
- Há pelo menos 30 minutos sem fumar, utilizar cafeína, ter se alimentado ou praticado exercícios antes da medição da PA.
- Sentado e relaxado por pelo menos 3 minutos, idealmente 5 minutos, com bexiga vazia.
- Não falar durante e entre as medições.

Postura

- Sentado com as costas apoiadas na cadeira.
- Pernas descruzadas, pés apoiados no chão.

- Braço nu apoiado na mesa; palma da mão voltada para cima, meio do braço ao nível do coração.

Enrole o manguito ao redor do braço de acordo com as instruções do equipamento.

Utilize sempre o mesmo braço para realizar as medidas durante todo o exame. O braço escolhido será o de maior PA no consultório (idealmente, medida realizada de maneira simultânea).

Informar ao paciente sobre a variação da PA: “A pressão varia a cada batimento cardíaco”.

Salientar que, na maioria das pessoas, a PA fora do consultório é mais baixa; em outras pessoas a PA é mais alta em casa.

Orientar para a realização das medidas nos dias e horários recomendados pelo protocolo, sem alterar a rotina de vida.

Reforçar que é proibido medir a PA de outras pessoas durante a MRPA.

Orientar o paciente a não modificar o esquema terapêutico em decorrência das medidas observadas ao longo do exame, que medidas eventualmente altas ou baixas não devem ser motivo de preocupação.

3. PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DO EXAME

O protocolo de MRPA tem por objetivo representar a PA usual e ter, no seu resultado, aplicação clínica, auxiliando o médico na tomada de decisões. (126) A reprodutibilidade da MRPA está diretamente relacionada ao número de medidas realizadas. (127) Com base em diversos estudos e evidências disponíveis na literatura, são apresentadas, a seguir, as recomendações desta diretriz: (1,5)

- **Número de medidas:** devem ser obtidas idealmente de 24 a 36 medidas válidas;
- **Período de verificação:** o período sugerido é de quatro a seis dias;
- **Dia 0 ou dia de instalação:** são realizadas medidas no consultório (idealmente três medidas, utilizando-se a média das duas últimas para o cálculo de reação de alarme/mascaramento) e medidas à noite em domicílio, para diminuir um possível efeito do avental branco. As medidas realizadas no consultório ou no domicílio no dia de instalação devem ser excluídas do cálculo da média da MRPA (utilizar para a média as medidas a partir do dia seguinte à instalação).

- **Dias 1, 2, 3, 4, 5 e 6 da MRPA:** No domicílio são realizadas medidas de PA por mais 4, 5 ou 6 dias. O paciente deverá fazer 3 medidas pela manhã e 3 medidas ao entardecer ou à noite. Sempre após 5 minutos de repouso, antes das refeições, de bexiga vazia e antes do uso das medicações anti-hipertensivas (se for o caso). Se o paciente tiver se alimentado, aguardar 2 horas para realizar as medidas.
- **Exclusão de medidas:** devem ser excluídas medidas discrepantes, tais como PA diastólica > 140 mmHg ou < 40 mmHg, PA sistólica < 70 mmHg ou > 250 mmHg, PA sistólica < PA diastólica anterior ou seguinte, PA diastólica > PA sistólica anterior ou seguinte, pressão de pulso < 20 mmHg ou > 100 mmHg, desde que não exista justificativa clínica para preservá-las no conjunto de medidas obtidas.

A elaboração de um diário do exame é de grande valor. Nele, devem estar contidas informações sobre o uso de medicamentos e o paciente deve anotar as medidas realizadas. Isso é importante para que o protocolo do exame seja realizado adequadamente e facilite a transcrição dos valores de PA (no caso de equipamento sem transmissão dos dados) para confecção do laudo. A figura 1 mostra sugestão de um Diário de Exames para laudos digitados.

Figura 1. Diário de Monitorização Residencial da Pressão Arterial – MRPA para laudos digitados.

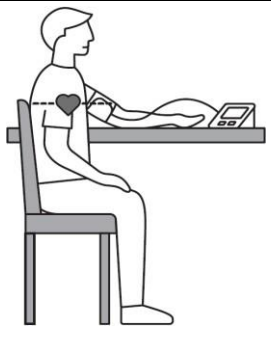
Nome: _____ Data: _____

_____/_____/_____/Telefone: () _____

Peso: _____ Altura: _____ Idade: _____

Indicação: _____

Profissional solicitante e Clínica: _____

	• Após 5 minutos de repouso, sentado • Faça 3 medidas da sua pressão arterial, seguindo a técnica ensinada, com intervalo de 1 minuto entre elas e anote neste diário.	Medicações em uso:
---	---	---------------------------

	• As medidas devem ser realizadas pela manhã e à noite, antes da refeição e da medicação anti-hipertensiva, se for o caso. • Lembre-se de esvaziar a bexiga. • Não realize medida da pressão em outra pessoa • Não fale durante o procedimento	
--	---	--

DIA DE INSTALAÇÃO NA CLÍNICA

QUALQUER HORÁRIO			NOITE EM CASA		
HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____
PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____
PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____

1° DIA DE MRPA

MANHÃ			NOITE		
HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____
PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____
PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____

2° DIA DE MRPA

MANHÃ			NOITE		
-------	--	--	-------	--	--

HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____
PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____
PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____

3° DIA DE MRPA					
MANHÃ			NOITE		
HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____
PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____
PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____

4° DIA DE MRPA					
MANHÃ			NOITE		
HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____
PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____
PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____

5° DIA DE MRPA (OPCIONAL)					
MANHÃ			NOITE		
HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____
PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____	PA: ____/____
PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____

6° DIA DE MRPA (OPCIONAL)					
MANHÃ			NOITE		

HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____	HORA: _____
PA: _____/_____ _____	PA: _____/_____ _____	PA: _____/_____ _____	PA: _____/_____ _____	PA: _____/_____ _____	PA: _____/_____ _____
PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____	PULSO: _____

4. VALORES REFERENCIAIS DE ANORMALIDADE

Considera-se anormal a média das medidas da MRPA ≥ 130 mmHg para a PA sistólica e/ou ≥ 80 mmHg para a PA diastólica. (1,50,128–131) Estes valores foram recomendados pela Diretriz Brasileira de HA 2020 e diferem dos valores de normalidade anteriormente sugeridos pela 7ª Diretriz Brasileira de HA (publicada em 2016) e pela 4ª Diretriz de MRPA (publicada em 2018), as quais consideravam como anormal a média da MRPA ≥ 135 mmHg para a PA sistólica e/ou ≥ 85 mmHg para a PA diastólica. A Tabela 1 apresenta a estimativa da prevalência da HA na população brasileira baseada nesses dois diferentes alvos, enquanto a Tabela 2 estima a correspondência da PA da MRPA de acordo com a classificação da PA de consultório.

Tabela 1. Prevalência de hipertensão e de seus fenótipos com base nos 2 limites da MRPA de acordo com 4ª Diretriz de MRPA e da Diretriz Brasileira de HA 2020. (43)

Hipertensão	MRPA $\geq 135/85$ mmHg*	MRPA $\geq 130/80$ mmHg**
Diagnóstico	37%	57%
Normotensão	47%	36%
HAB	16%	7%
HM	10%	22%
HS	27%	35%
Controle	40%	58%
Hipertensão controlada	45%	34%
HAB não controlada	15%	8%
HM não controlada	11%	22%

HS não controlada	29%	36%
--------------------------	-----	-----

HAB = hipertensão do avental branco; HM = hipertensão mascarada; HS = hipertensão sistólica.

Tabela 2. Correspondências estimadas da PA de acordo com medidas obtidas no consultório e na MRPA. (130)

Consultório	MRPA
PAS / PAD (mmHg)	PAS / PAD (mmHg)
< 120 / < 80	< 120 / < 75
120-129 / 80-84	120-124 / < 75
130-139 / 85-89	125-129 / 75-79
140-159 / 90-99	130-139 / 80-89
160-179 / 100-109	140-149 / 90-95
≥ 180 / ≥ 110	≥ 150 / ≥ 95

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 ou da Medida Residencial da Pressão Arterial e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica, de acordo com a técnica escolhida.*

A média da PA a ser considerada para definição de normalidade é a do período total da MRPA; entretanto, a análise das médias nos períodos da manhã e da tarde/noite podem ser úteis para a definição de estratégias mais individualizadas para o tratamento medicamentoso.

5. EMISSÃO DE LAUDO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

O laudo de MRPA deve conter os seguintes aspectos:

- Motivo da solicitação do exame: citar qual a indicação do exame;
- Descrição do protocolo utilizado: citar o número de dias de medidas efetivas, horário e número das medidas de cada dia;
- Qualidade do procedimento: o registro deverá ser aceito para interpretação quando atingir, pelo menos 14 medidas o protocolo de 4 dias, 15 medidas ou mais

no protocolo de 5 dias e pelo menos 18 medidas válidas no protocolo de 6 dias, com medidas em todos os dias, representativas dos períodos da manhã e da noite;

- Médias de PA: no relatório, devem ser citadas as médias total, diárias e as dos períodos da manhã e do final de tarde/noite, principalmente em pacientes sob terapêutica medicamentosa. As médias são obtidas a partir de registros efetivos de, no mínimo, quatro dias, e idealmente seis dias de MRPA, sendo que o dia 0 não conta para cálculo da média, pois as medidas foram feitas no consultório e o aparelho foi entregue ao paciente;
- Os efeitos do avental branco e do mascaramento: informar os valores obtidos pelo cálculo da PA na clínica - MRPA;
- Valores de anormalidade: é recomendado considerar exame anormal quando as médias forem ≥ 130 mmHg e/ou ≥ 80 mmHg.
- Conclusão:
 - I. Comportamento da PA durante a MRPA foi normal ou anormal (de acordo com a média global da MRPA);
 - II. De acordo com a diferença da PA entre a clínica e a MRPA, foi observada reação de alarme e/ou de mascaramento (análise separadas da PA sistólica e PA diastólica);
 - III. Informado (ou não informado) uso de medicação anti-hipertensiva.

Recomenda-se que ao final do laudo seja colocada a seguinte ressalva:

A MRPA, como os demais exames complementares em medicina, deve ser avaliada segundo critérios do médico assistente.

6. APLICAÇÕES DA MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

6.1 Para o estabelecimento do comportamento da pressão arterial no consultório e fora dele

A PA oscila continuamente como resposta a estímulos internos e externos, podendo levar a diagnósticos errôneos de HA, resistência ao tratamento ou normotensão. (132)

A MRPA é superior à medida casual do consultório para avaliar o comportamento da

PA, especialmente por permitir o diagnóstico de HAB e HM. (133–135) Além disto, a MRPA pode avaliar variações dia a dia da e variações sazonais da PA, além de estabelecer separadamente o comportamento da PA no período matinal e no período do entardecer/anoitecer, muito embora o valor incremental destas medidas em relação ao valor de PA médio obtido pela MRPA na predição de risco cardiovascular e renal ainda permaneça incerto. (136–138)

6.2 Para a avaliação do prognóstico

Diversos estudos demonstraram de forma consistente que a MRPA apresenta maior associação com lesões de órgão-alvo, particularmente com a hipertrofia ventricular esquerda, e maior capacidade de prever eventos cardiovasculares e renais do que a PA obtida no consultório. (139–141) Por exemplo, resultados de uma metanálise incluindo aproximadamente 18.000 indivíduos mostraram que a PA na MRPA foi superior à PA obtida no consultório na predição de mortalidade cardiovascular [risco relativo (intervalo de confiança de 95%) = 1,29 (1,02-1,64) para cada aumento de 10 mmHg na PA sistólica na MRPA; e risco relativo (intervalo de confiança de 95%) = 1,15 (0,91-1,46) para cada aumento de 10 mmHg na PA sistólica obtida no consultório]. (139)

Evidências também mostraram que MRPA se associa a lesões de órgãos-alvo com confiabilidade semelhante a MAPA. (140) Além disto, uma metanálise de estudos que realizaram exclusivamente MRPA ou MAPA mostrou que a HM e a HMNC diagnosticadas por ambos os métodos apresentavam valor similar na predição de eventos cardiovasculares e mortalidade. (142) Em conjunto, estes dados sugerem que a MAPA e a MRPA possam ter valor equivalente na predição de risco cardiovascular. Contudo, há poucas evidências disponíveis comparando diretamente a performance da MRPA com a MAPA na predição de eventos cardiovasculares em uma mesma população, o que limita conclusões mais robustas sobre este tema. (143) Uma análise recente do estudo PAMELA mostrou que a MRPA e a MAPA foram superiores à PA obtida no consultório na predição de risco e ainda sugeriu que a MRPA poderia ter uma acurácia melhor que a MAPA na predição de mortalidade cardiovascular e total. (144) Além disto, há ainda demonstrações de que a variabilidade dia a dia da PA detectada pela MRPA tenham valor preditivo de risco de doenças cerebrovasculares, renais e cardiovasculares. (141)

6.3 Para avaliação da terapêutica anti-hipertensiva

A principal contribuição da MRPA para o tratamento da HA é a caracterização dos fenótipos da HA, em especial a hipertensão do avental branco não controlada e a hipertensão mascarada não controlada, mas também a confirmação da HA controlada, HA não controlada e HA resistente. (1,5,18,145) A identificação desses fenótipos permite uma abordagem mais personalizada de cada caso, com ajustes terapêuticos individualizados. (5,18,145)

A MRPA é de amplo acesso, baixo custo e de fácil aceitação, tornando a sua realização e repetição bem aceitas pelo paciente e pelo médico. Assim, é o método de medida da PA preferencial para o acompanhamento de pacientes hipertensos em tratamento, permitindo a titulação de fármacos para a obtenção do controle da PA e seu monitoramento em longo prazo. (5,145–147)

Em relação às metas pressóricas a serem alcançadas na MRPA com o tratamento, considera-se recomendável atingir valores de PA sistólica < 130 mmHg e de PA diastólica < 80 mmHg. (146,148) Estudos demonstraram que o uso da MRPA pode aumentar o engajamento do paciente e a sua adesão e persistência ao tratamento em longo prazo, e pode ser usada para telemonitoramento da PA. Todos esses aspectos podem contribuir para o melhor controle da PA, especialmente se combinados com medidas educativas e de aconselhamento. (149–151)

6.4 Em situações e populações especiais

6.4.1 Crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes também podem apresentar HA do avental branco e HA mascarada. Por este motivo, a realização de medidas de PA fora do consultório também tem sido encorajada. Deve-se tomar o cuidado de utilizar equipamentos validados para esta população e manguitos adequados. Existem poucos estudos que avaliaram valores de normalidade de MRPA em crianças e adolescentes. Em adolescentes, esta diretriz sugere que os valores maiores ou iguais aos percentis 95 de tabelas de normalidade obtidas de uma população brasileira possam ser utilizados para diagnosticar HA na MRPA. (152,153)

6.4.2 Gestantes

Recomenda-se que a PA seja medida nas mulheres grávidas em cada visita pré-natal. Sabemos, porém, que mesmo com visitas pré-natais regulares, isso pode não ser suficiente para identificar a pré-eclâmpsia ou a HAB, que é de ocorrência comum no final da gestação. (145,154) Dentre as vantagens do uso da MRPA no período gestacional estão a boa aceitação pelas mulheres, além de melhorar a supervisão do tratamento, reduzindo o número de visitas médicas. A posição sentada parece ser apropriada para a MRPA durante a gravidez. (145,154,155) Além disso, é importante que sejam utilizados equipamentos com validação específica para esta população. Durante a gravidez recomendamos o uso da MAPA e da MRPA para avaliação de HAB e HM, a fim de evitar o tratamento desnecessário e potencialmente lesivo ao feto. (156) Recomenda-se o uso da MAPA na avaliação da PA antes das 20 semanas e MRPA após a vigésima semana. (154)

6.4.3 Idosos

A MRPA é um recurso de extrema importância na avaliação inicial e no controle terapêutico periódico de pacientes idosos, colaborando para um melhor prognóstico. (157,158) Esta população habitualmente possui alto risco CV, maior variabilidade da PA e menor tolerabilidade ao tratamento inadequado, como p. ex. o uso de anti-hipertensivos em indivíduos com HAB. (159)

Existem divergências sobre se a idade é um fator de risco para maior prevalência de HAB e HM. (50,160) O método é factível com mínimo treinamento em gerontes, devendo-se ter um cuidado maior para o treinamento inicial em alguns perfis: aqueles com mais de 80 anos, pouca escolaridade, indivíduos com declínio cognitivo ou restrições físicas que demandem ajuda de outras pessoas. (161) Uma alternativa, para melhor controle da PA, seria o uso do telemonitoramento em hipertensos idosos. (162)

6.4.4 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é uma doença com diversos agrupamentos fisiopatogênicos, mas que em geral aumenta em cerca de duas vezes o risco de desfechos cardiovasculares e renais como acidente vascular cerebral, DAC, DRC e morte cardiovascular. (163,164) Os pacientes com DM, particularmente aqueles do agrupamento fisiopatogênico centrado na obesidade visceral e resistência à insulina, têm mais frequentemente HM que a população sem a doença. (43) Num pequeno estudo observacional com 170 pacientes com DM tipo 2, observou-se melhor grau de identificação de lesões microvasculares quando utilizamos a MRPA no controle da PA, comparativamente à PA de consultório. (165) Esse achado sugere o grande potencial desta medida para o manejo clínico e a necessidade de ensaios clínicos que definam a relevância clínica nesta população.

6.4.5 Doença renal crônica

Fenótipos como HA do avental branco e HA mascarada são muito frequentes em pacientes com doença renal crônica (DRC). (166,167) A utilidade da MRPA é indiscutível nos pacientes com DRC em tratamento conservador, diálise peritoneal (DP) e hemodiálise (HD), inclusive em transplantados renais, por predizer a progressão da doença renal e o risco de eventos cardiovasculares e morte. (168) No entanto, sua principal limitação decorre das alterações do padrão noturno da PA, que são comuns, e que não podem ser acessados pela MRPA. Possivelmente o telemonitoramento domiciliar noturno possa ser uma alternativa, o que está por ser determinado na DRC e no transplante renal. (169)

Nos pacientes em tratamento conservador e nos transplantados renais a MRPA segue as recomendações habituais. (170) Em pacientes dialíticos recomendamos o seguinte protocolo:

- **Número de medidas:** devem ser obtidas idealmente 36 medidas;
- **Período de verificação:** o período sugerido é de seis dias;
- **Dia 0 ou dia de instalação:** são realizadas medidas no consultório ou clínica de hemodiálise, nunca no braço da fístula arteriovenosa, idealmente três medidas (utilizando-se a média das duas últimas para o cálculo de reação de

alarme/mascaramento) e medidas à noite em domicílio, para diminuir um possível efeito do avental branco. As medidas realizadas no consultório ou no domicílio no dia de instalação devem ser excluídas do cálculo da média da MRPA.

- **Dias da MRPA:** No domicílio são realizadas medidas de PA por mais 6 dias. O paciente deverá fazer 3 medidas pela manhã e 3 medidas ao entardecer ou à noite. Sempre após 5 minutos de repouso, antes das refeições, de bexiga vazia e antes do uso das medicações anti-hipertensivas (se for o caso). Se o paciente tiver se alimentado, aguardar 2 horas para realizar as medidas. Nos pacientes que realizam hemodiálise clássica (duas a três vezes semanais), as medidas realizadas nos dias de diálise devem ser excluídas do cálculo da média da MRPA. Nos casos de hemodiálise diária e diálise peritoneal todas as medidas serão consideradas para o cálculo da média.

6.4.6 Obesidade

A avaliação da PA nos indivíduos obesos impõe desafios na prática clínica. Nessa população, a variabilidade pressórica e a prevalência de HAB e HM é maior do que nos não-obesos. Dessa forma, a MRPA é uma ferramenta fundamental para definição do fenótipo clínico desses pacientes. (171,172) Contudo, a correta medida da PA é muitas vezes limitada pela grande circunferência e/ou forma cônica do braço desses indivíduos, além da baixa disponibilidade de manguitos apropriados. Neste contexto, o uso de manguitos inadequados pode superestimar a pressão arterial. (173) Na ausência de manguitos com comprimento e/ou forma compatíveis para a medição da PA no indivíduo obeso, o uso de aparelhos de punho validados e calibrados pode ser uma alternativa para realização da MRPA nesses indivíduos. (145)

6.4.7 Nas arritmias

Os aparelhos de MRPA, especialmente os comercializados atualmente, são validados para medida da PA em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente fibrilação atrial. (174) Alguns aparelhos automáticos oscilométricos são equipados com algoritmo específico que podem sugerir a presença de fibrilação atrial podendo auxiliar no diagnóstico destas condições, principalmente na população idosa. (169,175,176)

7. CUSTO-EFETIVIDADE

Os custos em saúde são uma preocupação mundial, e as exigências para sua contenção são adotadas universalmente. Análise de custo-efetividade permite avaliar custo (valor monetário) com resultados (efetividade - por exemplo, vidas salvas) aplicando diferentes métodos de intervenção. (177,178)

Recente análise de custo-efetividade concluiu que MRPA é mais eficaz do que a avaliação convencional da PA em consultório e requer menor investimento financeiro e humano do que a MAPA. (125,179)

8. PERSPECTIVAS

Nos últimos anos, inúmeros equipamentos sem manguito têm sido disponibilizados para uso, com a alegação de que medem com precisão a PA. Em geral, estes aparelhos possuem um sensor que avalia a pulsação das artérias e estima a PA, baseando-se especialmente na análise da onda de pulso. (180)

Acredita-se que este novo método tenha grande potencial, por permitir a obtenção de inúmeras medidas ou mesmo medidas contínuas da PA durante dias ou semanas sem o desconforto da compressão induzida pela insuflação. Contudo, a precisão e a utilidade dos dispositivos sem insuflação são incertas e devem ser validadas em grandes estudos randomizados e controlados em diferentes condições clínicas, comparando-se com o padrão-ouro de medida (MAPA ou medida invasiva). Por conseguinte, não devem ser utilizados para decisões de diagnóstico ou tratamento aqui no Brasil, por enquanto.

A MRPA com medidas realizadas durante o sono já é uma realidade em alguns países do mundo. Trata-se de um método que permite avaliar a PA durante o sono e analisar o descenso noturno por dias ou semanas. (181) No Brasil, entretanto, ainda não dispomos de equipamentos validados pela ANVISA que realizam esta medida.

CAPÍTULO 5 - PRESSÃO CENTRAL, VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO E AUGMENTATION INDEX

1. INTRODUÇÃO

Os valores de PA diferem significativamente entre as regiões central e periférica da árvore arterial; a PA sistólica (PAS) é mais elevada nas artérias periféricas do que nas centrais, enquanto a PA diastólica (PAD) e a média (PAM) diferem apenas ligeiramente. Idade e genética influenciam muito a diferença entre as curvas de pressão periférica e central, sendo que esta diferença pode chegar a 20 mmHg para a PAS em indivíduos jovens. Este efeito é conhecido como amplificação da PAS ou pressão de pulso amplificada. Em idosos, a pressão de pulso amplificada é menor devido ao aumento da rigidez arterial (RA) e ao retorno precoce das ondas refletidas de forma que a PAS central pode ser próxima à periférica. Assim, o intervalo de tempo relativo às ondas de pressão que são transmitidas para frente e para trás na aorta é considerado um parâmetro importante para definir a PA central (PAC). (182,183)

2. DEFINIÇÕES

O aumento da PA está diretamente relacionado ao aumento do risco cardiovascular (CV) por disfunção e dano endotelial e por aumento da RA resultante da agressão na camada média vascular. (184–188) A RA é definida como um conjunto de propriedades dos vasos que determinam suas características biofísicas. Dentre elas, a distensibilidade, elasticidade e complacência interferem na dinâmica do fluxo sanguíneo a cada ciclo cardíaco. (184) Alterações na microvasculatura, arteriosclerose, disfunção endotelial e o aumento da RA configuram danos resultantes da hipertensão arterial (HA) e de outras doenças como o *diabetes mellitus* (DM), obesidade e dislipidemia, recebendo também influência do componente genético e da idade. (185,186,189–193) O aumento da RA é a principal causa do aumento da PAS que se observa no processo de envelhecimento. (194)

2.1 Velocidade de Onda de Pulso

Definida como a distância percorrida entre dois pontos do sistema arterial pela onda de pressão gerada após ejeção ventricular na unidade de tempo, a velocidade da onda

de pulso (VOP) é medida em metros por segundo (m/s). (185,195,196) A VOP é o método padrão-ouro para quantificar a RA e quanto mais intensa for a RA maior será a VOP. (197) A determinação da VOP pode ser realizada de forma simples, em ambiente ambulatorial e com método não invasivo. (184,198) O método de referência atual na pesquisa clínica é a VOP carótida-femoral (VOPcf).

2.2 Augmentation Index

O Augmentation Index (Alx) é definido como a razão entre a pressão determinada pela onda refletida e a onda de ejeção. Esta medida tem relação direta com a VOP, e inversa com a FC. (193,199) e tem a vantagem de levar em consideração o tempo das ondas para frente e para trás que são os principais determinantes da PAC. (200,201). O Alx descreve a relação entre a PAC e a onda de pulso refletida, incorporando a magnitude e a velocidade das ondas refletidas. Consequentemente, este índice pode ser definido como medida de intensidade de reflexão das ondas de pulso. (202,203)

A FC deve ser levada em consideração para a correção da Alx, assim o $Alx@75$ é o Alx corrigido para FC de 75 batimentos por minuto (bpm). Este índice é informado pelos equipamentos de medida de RA, em resultado da aplicação da fórmula: $Alx@75 = Alx - 0,39 \times (75 - FC)$. (204)

2.3 Pressão Central

A PAC é a pressão exercida pela coluna sanguínea, em cada momento, nas artérias aorta e carótidas, sendo uma aproximação à PA exercida no coração e no cérebro. Por este motivo, costuma ser um marcador mais relacionado à morbi-mortalidade CV do que a PA periférica. (205,206) Essa medida já pode ser realizada de forma não invasiva por diversas metodologias e aparelhos validados. (207)

3. INDICAÇÕES

As possíveis indicações da PAC, VOP e Alx estão apresentadas de forma sumária na Tabela 1.

Tabela 1. Possíveis indicações da medida da pressão central, augmentation index e velocidade da onda de pulso

Parâmetro	Possíveis indicações
Pressão Sistólica Central (PSC)	Avaliar hipertensão espúria na hipertensão sistólica isolada do jovem
Velocidade da Onda de Pulso (VOP)	Reestratificação dos pacientes pré-hipertensos e hipertensos de risco baixo ou intermediário Pacientes avaliados pelo escore SAGE ≥ 8
Augmentation Index (Alx)	Reservado apenas para ambiente de pesquisa clínica

4. VANTAGENS DA MEDIDA DA PRESSÃO CENTRAL, AUMENTATION INDEX E VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO

- Identificação de lesão subclínica em órgão-alvo: VOP ≥ 10 m/s. (208,209)

Avaliação prognóstica: aumento de 1 m/s na VOP se associa com aumento de 14% na ocorrência de eventos CV e de 15% na mortalidade. (206)

- Alx é um preditor de desfechos e de lesões de órgãos-alvo (LOA). (210,211)
- Estas medidas podem fornecer maior precisão para o diagnóstico da HA, maior segurança na decisão terapêutica e melhor definição do prognóstico. (212)

5. LIMITAÇÕES DA MEDIDA DA PRESSÃO CENTRAL, AUMENTATION INDEX E VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO

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

6. TÉCNICAS DISPONÍVEIS PARA VERIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS CENTRAIS E DE RIGIDEZ ARTERIAL

A tonometria de aplanção, assim como os mecanorreceptores piezelétricos, sensíveis à pressão intravascular podem ser utilizados como substitutos da PAC, devido à proximidade anatômica com a aorta ascendente. A tonometria de aplanção,

na radial, obtém a medida da PAC a partir de uma função matemática de transferência generalizada, tendo com uma das limitações deste método a variação dependente do operador. A técnica oscilométrica braquial tem como vantagem a praticidade para uso no consultório, além de não sofrer com variação operador dependente. Porém, sofre grande crítica pela forma como estes dispositivos são calibrados, já que tendem a subestimar a verdadeira pressão intra-arterial braquial, e consequentemente a PAC. (213–221)

6.1 Métodos para medida indireta da pressão arterial central

- Tonometria arterial direta: é o método utilizado no Complior Analyse®; neste caso, a forma da onda de pressão é obtida diretamente por aplanção na artéria carótida comum e apresenta correspondência com a forma de onda de pressão da aorta ascendente. (213,214)

- Tonometria arterial indireta: é o método utilizado no SphygmoCor® a partir da medida da PA na artéria braquial e da aplanção da arterial radial; neste caso, a forma da onda de pressão é reconstituída indiretamente a partir de um algoritmo. (213,214)

- Método oscilométrico braquial: é o método utilizado no Mobil-O-Graph®, Dyna-MAPA AOP® e Arteris® a partir da medida da PA na artéria braquial, utilizando-se algoritmo e função de transferência; neste caso, a forma da onda de pressão é reconstituída indiretamente.

Apesar de a tonometria arterial indireta ser considerada padrão-ouro na avaliação da rigidez arterial pela obtenção da VOPcf, a mensuração pelo método oscilométrico permite uma execução de forma mais simplificada, reprodutível e com resultados confiáveis. (215,216,222,223)

7. PROTOCOLOS PARA MEDIDAS DE PAC, VOP E Aix

7.1 Protocolo para realização da medidas de parâmetros centrais pelo método tonométrico

Pelo método direto os sensores piezoelétricos são colocados nas artérias carótida e femoral e capazes de registrar as curvas de variação do diâmetro arterial secundárias a alterações na pressão intra-arterial com gravação simultânea do sinal central e periférico. A pressão arterial central é obtida diretamente da onda da pressão

carotídea. Também é possível avaliar a VOP em 3 segmentos arteriais diferentes numa única aquisição, para o estudo de artérias periféricas. (184,224)

Pelo método indireto, o sistema é composto por um tonômetro de aplanção e um eletrocardiograma, a VOP é medida em dois pontos e alinhada com a onda R do complexo QRS como ponto de referência. A forma de onda da pressão central e os valores ascendentes da pressão da aorta são definidos por meio de uma função de transferência. (184,224)

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

Dependendo do equipamento utilizado, as medidas centrais da PA (PAC, VOP E AIX) obtidas pelo método oscilométrico podem ser realizadas em intervalos de tempo pré-estabelecidos. Deve-se utilizar a metodologia de preparo para medida da PA de consultório, incluindo a escolha adequada do manguito e do braço, conforme preconizado pelas Diretrizes Brasileiras de HA de 2020. (217)

Após a escolha do braço, aplicar o manguito conectado ao equipamento programado para realizar 15 minutos de monitorização, com disparos que avaliaram a pressão braquial e parâmetros centrais a cada 3 minutos, sendo consideradas as últimas três medidas ou as três medidas válidas (protocolo conhecido como Triplo PWA). Alguns equipamentos, já possuem a função Triplo PWA estabelecida, não sendo necessária nenhuma programação prévia.

7.3 Protocolo para realização da medidas de parâmetros centrais da PA de 24 horas pelo método oscilométrico

O mesmo protocolo de preparo, orientações ao paciente, escolha do braço/manguito propostos para realização da MAPA de 24h deve ser seguido para realização da monitorização de 24h de medidas de parâmetros centrais da PA. Sugerimos, para maior conforto durante a realização do exame, que o equipamento seja programado para realizar medidas com intervalos de 30 minutos (vigília e sono). Devem ser consideradas pelo menos 16 e 8 leituras diurnas e noturnas válidas, respectivamente. Além disso, o paciente deve ser alertado sobre a dupla insuflação durante as medidas, evitando assim que o paciente desconfie de erro na aquisição das medidas.

8. VALORES DE REFERÊNCIA (218,220,225–228)

8.1 Valores de Referência para Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

Como a idade e a PA têm uma grande influência na RA, os valores de referência para VOP costumam ser apresentados em categorias derivadas destas variáveis. Nas Tabelas 2 e 3 são sugeridos valores de referências para VOP, cujas medidas foram obtidas principalmente por equipamentos tonométricos ou piezoelétricos. (229)

Tabela 2. Valores de referência da VOP categorizados por idade na população normal. (229)

Idade (anos)	Média (+2 SD)	Mediana (10 - 90 pc)
30	6.2 (4.7 - 7.6)	6.1 (5.3 - 7.1)
30-39	6.5 (3.8 - 9.2)	6.4 (5.2 - 8.0)
40-49	7.2 (4.6 - 9.8)	6.9 (5.9 - 8.6)
50-59	8.3 (4.5 - 12.1)	8.1 (6.3 - 10.0)
60-69	10.3 (5.5 - 15.0)	9.7 (7.9 - 13.1)
≥70	10.9 (5.5 - 16.3)	10.6 (8.0 - 14.6)

SD, desvio-padrão; 10 pc, limite superior do 10ºpercentil; 90 pc limite inferior do 90º percentil

Tabela 3. Valores de referência da VOP categorizada por idade e pressão arterial.(229)

Idade (anos)	PA ótima	PA normal	PA normal alta	Estágio 1 HA	Estágio 2/3 HA
<u>VOP média (+2 SD)</u>					
<30	6.1 (4.6 – 7.5)	6.6 (4.9 – 8.2)	6.8 (5.1 – 8.5)	7.4 (4.6 – 10.1)	7.7 (4.4 – 11.0)
30-39	6.6 (4.4 – 8.9)	6.8 (4.2 – 9.4)	7.1 (4.5 – 9.7)	7.3 (4.0 – 10.7)	8.2 (3.3 – 13.0)
40-49	7.0 (4.5 – 9.6)	7.5 (5.1 – 10.0)	7.9 (5.2 – 10.7)	8.6 (5.1 – 12.0)	9.8 (3.8 – 15.7)
50-59	7.6 (4.8 – 10.5)	8.4 (5.1 – 11.7)	8.8 (4.8 – 12.8)	9.6 (4.9 – 14.3)	10.5 (4.1 – 16.8)

60-69	9.1 (5.2 – 12.9)	9.7 (5.7 – 13.6)	10.3 (5.5 – 15.1)	11.1 (6.1 – 16.2)	12.2 (5.7 – 18.6)
≥70	10.4 (5.2 – 15.6)	11.7 (6.0 – 17.5)	11.8 (5.7 – 17.9)	12.9 (6.9 – 18.9)	14.0 (7.4 – 20.6)
<u>VOP mediana (10 – 90 pc)</u>					
<30	6.0 (5.2 – 7.0)	6.4 (5.7 – 7.5)	6.7 (5.8 – 7.9)	7.2 (5.7 – 9.3)	7.6 (5.9 – 9.9)
30-39	6.5 (5.4 – 7.9)	6.7 (5.3 – 8.2)	7.0 (5.5 – 8.8)	7.2 (5.5 – 9.3)	7.6 (5.8 – 11.2)
40-49	6.8 (5.8 – 8.5)	7.4 (6.2 – 9.0)	7.7 (6.5 – 9.5)	8.1 (6.8 – 10.8)	9.2 (7.1 – 13.2)
50-59	7.5 (6.2 – 9.2)	8.1 (6.7 – 10.4)	8.4 (7.0 – 11.3)	9.2 (7.2 – 12.5)	9.7 (7.4 – 14.9)
60-69	8.7 (7.0 – 11.4)	9.3 (7.6 – 12.2)	9.8 (7.9 – 13.2)	10.7 (8.4 – 14.1)	12.0 (8.5 – 16.5)
≥70	10.1 (7.6 – 13.8)	11.1 (8.6 – 15.5)	11.2 (8.6 – 15.8)	12.7 (9.3 – 16.7)	13.5 (10.3 – 18.2)

SD, desvio-padrão; 10 pc, limite superior do 10ºpercentil; 90 pc limite inferior do 90º percentil

8.2 Valores de Referência para a Pressão Sistólica Central (PSc)

Os valores de referência para PSC utilizando os equipamentos Sphygmocor, Omron HEM-9000AI, PulsePen e tonometria carotídea direta e de acordo com categorias de idade, gênero e fatores de risco e de PA periférica por estão mostrados nas Tabelas 4 e 5. (230)

Tabela 4. Valores de referência da PAC categorizada por idade, sexo e fatores de risco. (230)

<u>População normal</u>		<u>População com fatores de risco cardiovascular</u>	
Feminino	Masculino	Feminino	Masculino

Idade (anos)				
< 20 (n = 1104)	97 (86, 91, 102, 109) n = 350	105 (95, 99, 109, 113) n = 290	99 (88, 93, 105, 120) n = 182	109 (96, 102, 117, 127) n = 282
20 – 29 (n = 4157)	95 (80, 88, 102, 110) n = 1411	103 (92, 97, 109, 115) n = 880	101 (88, 91, 110, 124) n = 888	110 (95, 102, 120, 130) n = 974
30 – 39 (n = 6386)	98 (84, 90, 108, 119) n = 1860	103 (88, 95, 112, 120) n = 1259	111 (92, 100, 127, 141) n = 1373	114 (95, 103, 129, 144) n = 1889
40 – 49 (n = 9595)	102 (87, 93, 113, 123) n = 2318	106 (90, 97, 114, 123) n = 2068	116 (95, 104, 133, 146) n = 2196	118 (97, 106, 132, 144) n = 2995
50 – 59 (n = 11950)	110 (93, 100, 119, 127) n = 2002	110 (96, 102, 118, 126) n = 1997	120 (100, 109, 134, 148) n = 4251	123 (102, 111, 137, 150) n = 3646
60 – 69 (n = 7779)	114 (97, 105, 122, 129) n = 1057	114 (97, 105, 122, 128) n = 1410	128 (105, 115, 141, 154) n = 2656	128 (105, 115, 142, 155) n = 2629
> 70 (n = 4445)	118 (100, 109, 126, 131) n = 530	116 (99, 107, 124, 130) n = 747	138 (113, 126, 152, 164) n = 1567	135 (113, 124, 147, 160) n = 1592

Valores descritos nos percentis 50 (10, 25, 75 e 90)

Tabela 5: Valores de referência da PA de acordo com a classificação da pressão arterial e fatores de risco cardiovascular. (230)

	<u>População normal</u>		<u>População com fatores de risco cardiovascular</u>	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
Categoria da pressão arterial				
Ótima (n = 17678)	97 (84, 90, 104, 108 (96, 102, 114, 117)	100 (88, 94, 106, 111)	102 (89, 95, 108, 112)	101 (90, 96, 107, 112)
	n = 6415	n = 4035	n = 4082	n = 3146
Normal (n = 9313)	116 (104, 110, 121, 123 (120, 121, 126, 128)	112 (102, 106, 117, 122)	116 (107, 111, 120, 123)	113 (103, 108, 118, 122)
	n = 1902	n = 2669	n = 2281	n = 2461
Normal alta (n = 7148)	126 (115, 120, 131, 133 (128, 130, 136, 138)	122 (110, 115, 128, 132)	125 (116, 120, 130, 133)	123 (111, 116, 128, 132)
	n = 1212	n = 1947	n = 1861	n = 2128
Estágio 1 (n = 3288)			137 (122, 129, 144, 150)	133 (119, 126, 142, 148)
143 (130, 137, 150, 155)			n = 1276	n = 2012
Estágio 2 (n = 1930)			154 (128, 142, 161, 168)	148 (128, 138, 158, 165)
161 (146, 154, 168, 174)			n = 798	n = 1132
Estágio 3 (n = 701)			173 (153, 164, 183, 194)	171 (143, 158, 183, 192)
183 (162, 178, 193, 206)			n = 312	n = 389

ISH (n = 5255)	140 (128, 134, 148,	137 (122, 129, 144,
147 (141, 143, 155,	156)	152)
163)	n = 2507	n = 2748

Valores descritos nos percentis 50 (10, 25, 75 e 90). As categorias de pressão arterial são referentes à pressão arterial braquial

8.3 Valores de Referência para VOP, PAC e Alx utilizando o método oscilométrico na população brasileira

Um estudo multicêntrico brasileiro, incluindo 6499 indivíduos de 4 centros descreveu os valores de referência para VOP, PSc e Alx na população brasileira, cujas medidas foram obtidas por meio do método oscilométrico. (213) Nas Tabelas 6 e 7 são mostrados os valores de referência destas medidas conforme a faixa etária, gênero, e fatores de risco CV. (215)

Tabela 6. Valores de referência para PAC de acordo com sexo e idade na população normal e com fatores de risco cardiovascular. (215)

Idade (anos)	<u>População normal</u>		<u>População com fatores de risco cardiovascular</u>	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
<u>Variável: Pressão sistólica central</u>				
< 30	101 (90, 93, 113, 119)	113 (104, 109, 120, 123)	118 (102, 109, 127, 131)	123 (107, 114, 132, 144)
30 – 39	109 (96, 102, 117, 123)	114 (102, 110, 121, 127)	120 (102, 110, 130, 143)	125 (108, 116, 133, 141)
40 – 49	110 (99, 103, 117, 122)	116 (102, 109, 122, 126)	121 (104, 112, 134, 146)	123 (108, 115, 131, 141)

50 – 59	110 (97, 104, 120, 124)	112 (100, 106, 118, 124)	124 (106, 114, 135, 146)	124 (105, 114, 134, 144)
60 – 69	114 (100, 105, 120, 125)	112 (96, 101, 120, 127)	127 (105, 115, 141, 154)	123 (103, 112, 136, 149)
≥ 70	113 (100, 103, 121, 126)	116 (94, 104, 125, 129)	131 (108, 118, 146, 165)	125 (102, 111, 140, 156)

Variável: Pressão diastólica

central

< 30	73 (60, 66, 77, 85)	76 (66, 71, 82, 87)	82 (68, 73, 90, 97)	83 (72, 77, 93, 100)
30 – 39	77 (67, 71, 83, 88)	80 (71, 75, 85, 88)	86 (71, 77, 95, 105)	88 (75, 80, 96, 103)
40 – 49	79 (67, 73, 84, 88)	81 (74, 77, 86, 89)	86 (71, 78, 94, 103)	90 (75, 82, 97, 104)
50 – 59	76 (64, 70, 82, 85)	82 (70, 77, 86, 88)	84 (71, 77, 92, 100)	88 (75, 80, 97, 103)
60 – 69	76 (66, 71, 81, 87)	80 (68, 72, 83, 87)	81 (67, 74, 90, 98)	85 (71, 77, 93, 101)
≥ 70	76 (60, 70, 79, 83)	79 (60, 70, 84, 90)	81 (66, 72, 89, 97)	82 (68, 74, 91, 98)

Variável: Pressão de pulso

central

< 30	29 (23, 27, 37, 43)	36 (26, 32, 43, 53)	34 (24, 28, 41, 48)	38 (26, 31, 46, 52)
30 – 39	30 (22, 26, 37, 44)	35 (25, 29, 42, 50)	34 (24, 28, 38, 46)	36 (25, 31, 41, 48)
40 – 49	31 (22, 27, 36, 42)	32 (25, 28, 38, 45)	35 (25, 29, 43, 53)	33 (23, 28, 37, 46)
50 – 59	34 (25, 28, 42, 49)	30 (25, 27, 35, 42)	39 (28, 32, 47, 58)	34 (25, 28, 41, 49)

60 – 69	35 (28, 31, 43, 52)	31 (24, 28, 36, 49)	44 (30, 36, 55, 66)	37 (25, 31, 46, 58)
≥ 70	39 (28, 34, 45, 52)	37 (19, 27, 41, 51)	50 (33, 41, 63, 77)	42 (28, 34, 52, 66)

Valores descritos nos percentis 50 (10, 25, 75 e 90)

Tabela 7. Valores de referência para VOP e Aix de acordo com sexo e idade na população normal e com fatores de risco cardiovascular. (215)

Idade (anos)	<u>População normal</u>		<u>População com fatores de risco cardiovascular</u>	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
<u>Variável: VOP</u>				
< 30	4.9 (4.4, 4.5, 5.0, 5.3)	5.2 (4.9, 5.1, 5.4, 5.7)	5.3 (4.7, 5.0, 5.6, 6.0)	5.5 (5.0, 5.3, 5.8, 6.3)
30 – 39	5.4 (5.0, 5.2, 5.8, 6.1)	5.7 (5.3, 5.5, 5.9, 6.1)	5.8 (5.3, 5.5, 6.2, 6.7)	6.1 (5.5, 5.8, 6.4, 6.7)
40 – 49	6.4 (5.7, 6.0, 6.7, 6.9)	6.5 (5.9, 6.2, 6.8, 7.0)	6.8 (6.0, 6.4, 7.2, 7.7)	6.8 (6.2, 6.4, 7.1, 7.5)
50 – 59	7.5 (6.7, 7.0, 7.8, 8.2)	7.4 (6.9, 7.2, 7.9, 8.0)	7.9 (7.1, 7.5, 8.3, 8.8)	7.9 (7.1, 7.5, 8.3, 8.7)
60 – 69	8.9 (8.1, 8.5, 9.2, 9.4)	8.9 (8.2, 8.6, 9.1, 9.6)	9.3 (8.4, 8.8, 9.8, 10.4)	9.2 (8.4, 8.7, 9.7, 10.2)
≥ 70	11.3 (10.2, 10.4, 12.5, 13.2)	11.0 (10.1, 10.6, 11.6, 12.3)	11.8 (10.2, 10.8, 12.9, 14.0)	11.2 (9.9, 10.4, 12.1, 13.2)
<u>Variável: Aix</u>				
< 30	20 (11, 13, 27, 33)	16 (04, 10, 23, 27)	28 (11, 20, 34, 38)	16 (02, 08, 23, 30)

30 39	–	22 (12, 16, 28, 34)	14 (01, 07, 18, 24)	26 (11, 18, 32, 37)	15 (03, 09, 21, 27)
40 49	–	23 (09, 15, 29, 35)	15 (00, 06, 21, 25)	25 (10, 17, 34, 38)	15 (02, 08, 23, 30)
50 59	–	22 (07, 12, 33, 39)	12 (02, 04, 19, 22)	24 (08, 14, 33, 39)	15 (03, 07, 24, 32)
60 69	–	23 (09, 14, 34, 42)	17 (01, 05, 27, 43)	28 (11, 18, 37, 44)	17 (03, 09, 26, 34)
≥ 70		28 (11, 20, 39, 42)	22 (05, 10, 33, 41)	33 (17, 25, 42, 48)	22 (04, 12, 31, 41)

Valores descritos nos percentis 50 (10, 25, 75 e 90)

Diante do exposto, podemos concluir que nos dias de hoje já existem valores de referência para os diversos dispositivos de avaliação da RA e PAC, inclusive para a população brasileira. Contudo, pouco ainda se sabe sobre os valores de anormalidade para as medidas de parâmetros centrais da PA capazes de predizer eventos cardiovasculares, especialmente quando obtidas pelo método oscilométrico. Os valores de anormalidade sugeridos para as medidas de parâmetros centrais da PA estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Valores de anormalidade para PAC, VOP e Alx. (218,220,225–228)

Parâmetros	Medida no consultório	MAPA 24 h	MAPA Vigília	MAPA Sono
PAS Central	≥ 130 mmHg	≥ 120 mmHg	≥ 125 mmHg	≥ 110 mmHg
PAD Central	≥ 90 mmHg	≥ 80 mmHg	≥ 85 mmHg	≥ 70 mmHg
VOP	≥ 10 m/s	≥ 10 m/s	≥ 10 m/s	≥ 10 m/s
Alx	Não disponível			

9. VALOR PROGNÓSTICO DAS MEDIDAS DERIVADAS DOS PARÂMETROS CENTRAIS

Evidências indicam que a PAC está mais associada aos riscos CV tradicionais e às lesões de órgãos-alvo. A RA é um dos principais determinantes da PAC e tem sido considerada de alto valor preditivo para eventos CV. Da mesma forma, como descrito a seguir, estudos prospectivos observacionais têm demonstrado o valor preditivo de parâmetros hemodinâmicos centrais para eventos CV na população geral, nos idosos e nos pacientes com doença coronária e com doença renal crônica (DRC). (231)

No Strong Heart Study, a PPc foi superior à periférica como preditor de eventos CV fatais e não fatais. (232) Outros estudos encontraram igual superioridade em idosos normotensos ou hipertensos e em indivíduos de origem asiática. (230,231)

No estudo MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis), parâmetros de reflexão da onda de pulso foram associados com novos eventos CV e incidência de insuficiência cardíaca (IC) em indivíduos sem evidências DCV prévia. (232,233)

Em metanálise envolvendo mais de cinco mil indivíduos normotensos e hipertensos, alguns com doença coronária ou DRC, para cada aumento de 10 mmHg na PPc e PSc havia um aumento de 14% no risco CV e 9% no risco de DCV respectivamente. (234). Médias da PAC ambulatorial de 24 horas também já foram consideradas melhores preditores de risco CV em relação às medidas de PA periférica em normotensos e hipertensos. (235)

Em pacientes com DRC em fases mais iniciais, a PPc foi capaz de prever a progressão para DR terminal e nos estágios 2 a 4 foi demonstrada relação independente entre PSC e mortalidade geral. (236) O efeito adverso do aumento da reflexão da onda de pulso arterial sobre o sistema CV de pacientes com DRC terminal também já foi demonstrado. (237)

O valor clínico da medida da PAC foi inicialmente demonstrado no estudo ASCOT-CAFE (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Conduit Artery Function Evaluation). O estudo principal ASCOT já havia relatado um resultado CV mais favorável nos pacientes hipertensos tratados com um regime terapêutico com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) associado a um bloqueador de canal de cálcio (BCC) em relação a outro esquema baseado em beta-bloqueador (BB) e diurético (DIU). (238,239)

No subestudo CAFE, embora sem diferença nos níveis de PA periférica entre os dois grupos, o tratamento com IECA + BCC promoveu maior redução da PAC. (45)

O estudo REASON foi capaz de demonstrar que um efeito favorável da associação IECA + DIU sobre o coeficiente de reflexão permaneceu presente mesmo após nove meses de tratamento, embora sem efeito adicional sobre a PA periférica. (240)

A predição de eventos cardiovasculares (ECV) e mortalidade por todas as causas através da análise da hemodinâmica central não invasiva, permitiu calcular o valor preditivo das pressões centrais e índices hemodinâmicos centrais para ECV e mortalidade por todas as causas através das medidas da VOP, PSc, PPc, Alx, podendo-se afirmar: um aumento da VOP aórtica em 1 m/s correspondeu a um aumento de risco de 14%, 15% e 15% no total de ECV, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas. (241) Aumento de 10 mmHg na PSc determina RR para ECV de 8,8%. Aumento de 10 mmHg na PPc determina RR para ECV de 12,9%. Aumento de 10% no Alx determina RR para ECV totais de 29,4% e mortalidade por todas as causas da ordem de 38,4%. (241)

A VOP tem valor preditivo na morbidade e mortalidade CV e é atualmente considerada o método padrão-ouro na avaliação da RA e do envelhecimento arterial com boa correlação com risco de morte CV, ECV e mortalidade por outras causas. (198,241)

Com o objetivo de permitir uma identificação prática dos indivíduos com maior risco de apresentar a VOP aumentada foi desenvolvido e validado um escore clínico que avalia variáveis facilmente disponíveis e foi denominado de SAGE: (S) systolic blood pressure (PAS), (A) age (idade), (G) fasting plasma glucose (glicemia de jejum) e (E) estimated glomerular filtration rate (filtração glomerular estimada pela CKD-EPI), resumidos na figura 1. (242) Esse escore também foi aplicado em hipertensos brasileiros avaliados pelo método oscilométrico e quando ≥ 8 foi eficaz na identificação de um alto risco de VOP ≥ 10 m/s, apresentando sensibilidade de 67,19% (IC 95%: 60,1–73,8) e especificidade de 93,95% (IC 95%: 91,8–95,7). (243)

Figura 1. Tabela de pontuação escore SAGE (242,243)

TABELA ESCORE SAGE											
Glicemia de jejum (mg/dL)											
<126 mg/dL						≥126 mg/dL					
Pressão sistólica periférica (mmHg)	Age (years)				Age (years)	Age (years)					
	≥70					≥70					
	≥180	160–179	140–159	<140		≥180	160–179	140–159	<140		
	12	13	14	17		14	15	16	17		
	11	12	13	14		13	14	15	16		
	9	10	11	12		11	12	13	14		
	6	7	8	9		8	9	10	11		
	60–69					60–69					
	≥180	160–179	140–159	<140		≥180	160–179	140–159	<140		
	10	11	12	13		12	13	14	15		
9	10	11	12	11	12	13	14				
7	8	9	10	9	10	11	12				
4	5	6	7	6	7	8	9				
50–59				50–59							
≥180	160–179	140–159	<140	≥180	160–179	140–159	<140				
8	9	10	11	10	11	12	13				
7	8	9	10	9	10	11	12				
5	6	7	8	7	8	9	10				
2	3	4	5	4	5	6	7				
<50				<50							
≥180	160–179	140–159	<140	≥180	160–179	140–159	<140				
6	7	8	9	8	9	10	11				
5	6	7	8	7	8	9	10				
3	4	5	6	5	6	7	8				
0	1	2	3	2	3	4	5				
≥90 60–89 30–59 15–29						≥90 60–89 30–59 15–29					
Filtração glomerular estimada CKD-EPI (mL/min/1.73m2)											

Em laranja (SAGE ≥8): alta probabilidade de RA elevada (VOP ≥10 m/s) e em verde (SAGE <8): baixa probabilidade de RA elevada.

10. PARÂMETROS CENTRAIS DE 24 HORAS

A avaliação da PAC e dos indicadores de RA ao longo das 24 horas ainda é pouco utilizada na prática clínica, mesmo com evidências crescentes em todo o mundo de sua validade preditiva. (219) Há necessidade de ampliar os conhecimentos científicos acerca do acompanhamento durante as 24 horas. Entretanto, indícios apontam que monitorar estes parâmetros nas condições da vida diária pode favorecer a avaliação e prognóstico clínico de doenças CV, a possibilidade de categorização dos fenótipos da HA, especialmente a hipertensão do avental branco (HAB) e a hipertensão mascarada (HM), bem como a investigação específica da PA na vigília e no sono. (45,215,217,219)

Um consórcio de pesquisa internacional (20 centros, 14 países e 5 continentes) de parâmetros centrais de 24 horas obtidos através do Mobil-O-Graph®, analisou uma parte do seu banco de dados (2092 adultos) e evidenciou que a PSc de 24 horas estava mais associada a danos cardíacos hipertensivos (massa e hipertrofia do ventrículo esquerdo), do que a pressão braquial de 24 horas. Esse mesmo grupo, em publicação recente, usando 130.804 medições de PSc válidas de 2.423 adultos não tratados, propôs pragmaticamente como limite superior normal para PSc de 24 horas 120 mmHg (calibração C1= sistólica/diastólica). (225,244)

Metanálise recente revisou as atuais tecnologias não invasivas de 24h para obtenção da PSc, VOP, Alx e as evidências que apoiam seu uso no tratamento clínico de pacientes com HA ou em risco de complicações CV e concluiu que os estudos realizados até o presente momento sugerem que os parâmetros centrais de 24h podem representar uma ferramenta promissora para avaliar a função vascular, estrutura e danos nas condições da vida diária e promover o rastreamento precoce em indivíduos com maior risco. (219) Ainda existe uma escassez de estudos avaliando o valor preditivo de VOP de 24h. Além disso a precisão das medidas pode variar entre os diferentes dispositivos, afetando a generalização de resultados dos estudos. São ainda necessários estudos longitudinais que validem o valor preditivo dos parâmetros centrais de 24h.

11. PERSPECTIVAS

A avaliação da RA no panorama das recomendações para estratificação de risco CV como maneira de identificar a presença de LOA ainda subclínicos já foi incorporada pelas principais diretrizes. (217–219) Neste contexto, a análise da RA pela VOP e os índices de hemodinâmica central (PAS, PPC e Alx) são úteis para acompanhamento clínico de pacientes com HA e risco CV baixo ou intermediário; hipertensos jovens; pré-hipertensos; diabéticos; DRC; história familiar de DCV precoce e outros fatores de risco. (208,241,245–249). Embora a utilização da VOP com a finalidade de identificar LOA esteja estabelecida na literatura, assim como seu ponto de corte $> 10\text{m/s}$, valores que definem a normalidade para a VOP, corrigidos para sexo e idade, ainda podem ser melhor explorados. (217,218,220,226–228)

Através das interações da genética com a epigenética, e a capacidade do sistema biológico em lidar com o resultado destas combinações, pode haver uma diferença entre a idade cronológica e biológica. Esta é a base para os novos conceitos em envelhecimento vascular. O envelhecimento vascular acelerado ocorre em indivíduos em que a idade biológica vascular é superior à idade cronológica, e estes apresentarão, manifestações mais precoces de doenças. O termo SUPERNOVA é reservado aos indivíduos que apresentam um envelhecimento vascular em que a lesão/rigidez arterial é significativamente inferior ao esperado para um indivíduo saudável da mesma idade. Entretanto, mesmo que essa habilidade de envelhecer lentamente seja predeterminada pelos genes, o estilo de vida e intervenções

farmacêuticas podem desacelerar a senescência vascular e melhorar o prognóstico. (207,221,250)

Os estudos que direcionam o tratamento medicamentoso utilizando a PSc até o momento demonstraram apenas redução do número de fármacos anti-hipertensivos, sem resposta na função do ventrículo esquerdo. (251–253) Outro estudo, avaliou a utilização de combinação livre ou combinação fixa de fármacos visando metas de PA sistólica central e braquial, a classe dos IECA em combinação fixa permitiu uma maior eficiência em atingir metas pressóricas. Partindo da repercussão do estudo CAFE, tornou-se evidente que os fármacos apresentam efeitos distintos sobre os valores pressóricos (central e periférico), que resultam em desfechos clínicos distintos. (254,255)

Todos esses aspectos nos permitem concluir pelo enorme potencial de uma verdadeira evolução para a medicina de precisão em seu conceito mais puro, identificando precocemente o dano ou até prevenindo que o mesmo aconteça; tratando cada indivíduo com a estratégia mais adequada para as suas características clínicas e, dessa forma, reduzindo ainda mais os desfechos CV.

Em conclusão, esta diretriz não recomenda o uso rotineiro da avaliação da PSc, VOP e Aix. Para isto, estudos com desfechos clínicos robustos necessitam ser realizados e para definição dos valores de normalidade e prognóstico dessas medidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):516–658.
2. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, Rabi DM, Ravani P, Daskalopoulou SS, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2014 May;30(5):485–501.
3. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol.* 2017 May;33(5):557–76.
4. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Co. *Circulation.* 2005 Feb;111(5):697–716.
5. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021 Jul;39(7):1293–302.
6. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020 Jun;38(6):982–1004.
7. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014 Jan;16(1):14–26.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DEJ, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure

- in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task . Hypertens (Dallas, Tex 1979). 2018 Jun;71(6):1269–324.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep;39(33):3021–104.
 10. Palatini P, Asmar R. Cuff challenges in blood pressure measurement. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Jul;20(7):1100–3.
 11. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. Hypertens (Dallas, Tex 1979). 2010 Feb;55(2):195–200.
 12. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure - 15 Years to SPRINT. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016 Aug;18(8):721–4.
 13. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, Whelton PK, Bello NA, Drawz PE, et al. Blood Pressure Assessment in Adults in Clinical Practice and Clinic-Based Research: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019 Jan;73(3):317–35.
 14. Imai Y, Kario K, Shimada K, Kawano Y, Hasebe N, Matsuura H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). Hypertens Res. 2012 Aug;35(8):777–95.
 15. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2018 Aug;115(33–34):557–68.
 16. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, Cowley D, Dowden JS, Golledge J, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. Med J Aust. 2016 Jul;205(2):85–9.
 17. Mota-Gomes MA, Gus M, Costa LS da, Feitosa ADM. Conceituação, diagnóstico e métodos de medida da Pressão Arterial. Manole, editor. 2015. 869–874 p.
 18. Nobre F, Mion Júnior D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT, Brandão AA, Alessi AA, Feitosa AM, Machado CA, Poli-de-Figueiredo CE, Amodeo C, Forjaz CLM, Giorgi DMA, Coelho EB, Lima Jr. E, Plavnik FL, Silva GV, Chaves Jr. H, Vilela-Martin JFV, PR. 6a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial Da Pressão Arterial E 4ª Diretrizes De Monitorização Residencial da Pressão Arterial (Sociedade Brasileira de Cardiologia). Arq Bras Cardiol

- [Internet]. 2018;110(5):Supl 1. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2018/01_diretriz-mapa-e-mrpa.pdf
19. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007 Nov;25(11):2193–8.
 20. Clark LA, Denby L, Pregibon D, Harshfield GA, Pickering TG, Blank S, et al. A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *J Chronic Dis*. 1987;40(7):671–81.
 21. Kaczorowski J, Myers MG, Gelfer M, Dawes M, Mang EJ, Berg A, et al. How do family physicians measure blood pressure in routine clinical practice? National survey of Canadian family physicians. *Can Fam Physician*. 2017 Mar;63(3):e193–9.
 22. Segall HN. How Korotkoff, the surgeon, discovered the auscultatory method of measuring arterial pressure. *Ann Intern Med*. 1975 Oct;83(4):561–2.
 23. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Instituto Nacional de Metrologia Q e T– P n. 4. Esfigmomanômetros [Internet]. 2016 [cited 2016 Jan 22]. Available from: <http://www.inmetro.gov.br/legislacao/rtac/pdf/RTAC002373.pdf>.
 24. Ostchega Y, Prineas RJ, Nwankwo T, Zipf G. Assessing blood pressure accuracy of an aneroid sphygmomanometer in a national survey environment. *Am J Hypertens*. 2011 Mar;24(3):322–7.
 25. De Souza Serafim T, De Andrade Toma G, De Gusmão JL, Colósimolli FC, Da Silva SSBE, Pierin AMG. Evaluation of the conditions of use of sphygmomanometers in hospital services. *ACTA Paul Enferm*. 2012;25(6):940–6.
 26. Quan X, Liu J, Roxlo T, Siddharth S, Leong W, Muir A, et al. Advances in Non-Invasive Blood Pressure Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2021 Jun;21(13).
 27. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A Universal Standard for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018 Mar;71(3):368–74.
 28. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA, et al.

- Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug;70(5):572–86.
29. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2012 Mar;379(9819):905–14.
 30. Leblanc M-È, Auclair A, Leclerc J, Bussi res J, Agharazii M, Hould F-S, et al. Blood Pressure Measurement in Severely Obese Patients: Validation of the Forearm Approach in Different Arm Positions. *Am J Hypertens*. 2019 Jan;32(2):175–85.
 31. de Senarclens O, Feihl F, Giusti V, Engelberger RP, Rodieux F, Gomez P, et al. Brachial or wrist blood pressure in obese patients: which is the best? *Blood Press Monit*. 2008 Jun;13(3):149–51.
 32. Irving G, Holden J, Stevens R, McManus RJ. Which cuff should I use? Indirect blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension in patients with obesity: a diagnostic accuracy review. *BMJ Open*. 2016 Nov;6(11):e012429.
 33. Messerli FH, Schmieder RE; Blood pressure measurement. New York: Elsevier; 1991.
 34. Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Jan;75(1):117–22.
 35. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2010 Jul;56(1):56–61.
 36. Gazibara T, Rancic B, Maric G, Radovanovic S, Kistic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. Medical students, do you know how to measure blood pressure correctly? *Blood Press Monit*. 2015 Feb;20(1):27–31.
 37. Ibiyemi O, Ogunbodede O, Gbolahan OO, Ogah OS. Knowledge and practices of blood pressure measurement among final year students, house officers, and resident dental surgeons in a dental hospital, South West Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2020 Jun;23(6):848–56.
 38. Rakotz MK, Townsend RR, Yang J, Alpert BS, Heneghan KA, Wynia M, et al. Medical students and measuring blood pressure: Results from the American Medical Association Blood Pressure Check Challenge. *J Clin Hypertens*

- (Greenwich). 2017 Jun;19(6):614–9.
39. González-López JJ, Gómez-Arnau Ramírez J, Torremocha García R, Albelda Esteban S, Alió del Barrio J, Rodríguez-Artalejo F. Knowledge of correct blood pressure measurement procedures among medical and nursing students. *Rev Esp Cardiol*. 2009 May;62(5):568–71.
 40. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 10th ed. Wolters Kluwer; 2018.
 41. Queiroz A.C.C.; Brito L.C.; Souza D.R.; Tinucci T.; Forjaz C.L.M. Medida da pressão arterial e exercício físico. *Rev Hipertens*. 2022;14(3):21–32.
 42. Bergel E, Carroli G, Althabe F. Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2002;(2):CD001231.
 43. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA, et al. The impact of changing home blood pressure monitoring cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on hypertension phenotypes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Jul;23(7):1447–51.
 44. Associação Médica Brasileira. RESOLUÇÃO NORMATIVA CNHM Nº 040/2019 [Internet]. 2019. Available from: https://amb.org.br/wp-content/uploads/2019/05/RN-CNHM-040_2019-nova.pdf
 45. Paiva AMG, Gomes MICM, Campana ÉMG, Feitosa ADM, Sposito AC, Mota-Gomes MA, et al. Impact of hypertension phenotypes on the office and 24-h pulse wave velocity and augmentation index in individuals with or without antihypertensive medication use. *Hypertens Res*. 2019 Dec;42(12):1989–95.
 46. Nobre F, Mion Junior D. Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Five Decades of More Light and Less Shadows. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Jun;106(6):528–37.
 47. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet (London, England)*. 1983 Sep;2(8352):695–8.
 48. Pierin AM, Souza V, Lima JC, Mano GM, Ortega K, Ignês EC et al. White coat effect and white coat hypertension and office blood pressure measurement taken by patients, nurses, and doctors compared with ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2002;20(4):S975.
 49. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*.

- 2013 Dec;62(6):982–7.
50. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. *J Hypertens*. 2020 Apr;38(4):663–70.
 51. Manios ED, Koroboki EA, Tsivgoulis GK, Spengos KM, Spiliopoulou IK, Brodie FG, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens*. 2008 Feb;21(2):153–8.
 52. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Vitorino PVO, et al. Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Nov;113(5):970–5.
 53. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011 Jan;24(1):52–8.
 54. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731–68.
 55. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2009 Aug;54(2):226–32.
 56. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med*. 2005 Jul;165(13):1541–6.
 57. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017 Apr;35(4):677–88.
 58. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Blood pressure cutoffs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. *Hypertens Res*. 2019 Nov;42(11):1816–23.
 59. Thakkar H V, Pope A, Anpalahan M. Masked Hypertension: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2020 Jan;29(1):102–11.
 60. Alves MAM, Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Paiva AMG, Barroso WS, Miranda

- RD, et al. Accuracy of screening strategies for masked hypertension: a large-scale nationwide study based on home blood pressure monitoring. *Hypertens Res.* 2022 Nov;
61. Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;4(3):656–64.
 62. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:11–24.
 63. Huang Q-F, Yang W-Y, Asayama K, Zhang Z-Y, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2021 Feb;77(2):254–64.
 64. Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):576–96.
 65. Muxfeldt ES, Barros GS, Viegas BB, Carlos FO, Salles GF. Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension? *Am J Hypertens.* 2015 Feb;28(2):190–9.
 66. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006 Jun;354(22):2368–74.
 67. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. [Position statement on ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) by the Spanish Society of Hypertension (2019)]. *Hipertens y riesgo Vasc.* 2019;36(4):199–212.
 68. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal.* 2018. 3021–3104 p.
 69. Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. *J Hypertens.* 2010 May;28(5):918–24.
 70. Bo Y, Kwok K-O, Chung VC-H, Yu C-P, Tsoi KK-F, Wong SY-S, et al. Short-term reproducibility of ambulatory blood pressure measurements: a systematic review and meta-analysis of 35 observational studies. *J Hypertens.* 2020 Nov;38(11):2095–109.

71. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007 Apr;115(16):2145–52.
72. Pickering TG, White WB. ASH Position Paper: Home and ambulatory blood pressure monitoring. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Nov;10(11):850–5.
73. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011 Jan;57(1):3–10.
74. Tadic M, Cuspidi C, Sljivic A, Pencic B, Mancia G, Bombelli M, et al. Do reverse dippers have the highest risk of right ventricular remodeling? *Hypertens Res*. 2020 Mar;43(3):213–9.
75. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003 Mar;107(10):1401–6.
76. Cheng H-M, Wu C-L, Sung S-H, Lee J-C, Kario K, Chiang C-E, et al. Prognostic Utility of Morning Blood Pressure Surge for 20-Year All-Cause and Cardiovascular Mortalities: Results of a Community-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec;6(12).
77. Kario K, Weber MA, Böhm M, Townsend RR, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: post-hoc analysis from the SPYRAL HTN-ON MED trial. *Clin Res Cardiol*. 2021 May;110(5):725–31.
78. Mokwatsi GG, Schutte AE, Mels CMC, Kruger R. Morning blood pressure surge in young black and white adults: The African-PREDICT Study. *J Hum Hypertens*. 2019 Jan;33(1):22–33.
79. Li Y, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, Kikuya M, et al. Blood pressure load does not add to ambulatory blood pressure level for cardiovascular risk stratification. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014 May;63(5):925–33.
80. Nobre F, Mion DJ. Is the area under blood pressure curve the best parameter to evaluate 24-h ambulatory blood pressure monitoring data? *Blood Press Monit*. 2005 Oct;10(5):263–70.
81. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure

- Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct;6(10).
82. Lauder L, Scholz SS, Ewen S, Lettner C, Ukena C, Böhm M, et al. Accuracy of pulse rate derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring compared with heart rate from 24-h Holter-ECG. *J Hypertens.* 2020 Dec;38(12):2387–92.
 83. Mion Jr. D, Nobre F OW. Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998. 211–224 p.
 84. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003 Jun;348(24):2407–15.
 85. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2012 Jul;60(1):34–42.
 86. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA.* 1983 May;249(20):2792–8.
 87. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:47–56.
 88. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med.* 2018 Apr;378(16):1509–20.
 89. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2008 Jan;51(1):55–61.
 90. Zhang H, Cui Y, Zhao Y, Dong Y, Wang J, Duan D, et al. Association of Circadian Rhythm of Blood Pressure and Cerebral Small Vessel Disease in Community-Based Elderly Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Jul;74(8):1322–30.
 91. Viazzi F, Cappadona F, Leoncini G, Ratto E, Gonnella A, Bonino B, et al. Two-Day ABPM-Derived Indices and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Hypertens.* 2020 Feb;33(2):165–74.
 92. Wirtwein M, Gruchala M, Sobiczewski W. Diurnal blood pressure profile and coronary atherosclerosis extent are related to cardiovascular complications.

- Blood Press. 2017 Apr;26(2):81–6.
93. Muxfeldt ES, Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009 May;169(9):874–80.
 94. Uallachain GN, Murphy G, Avalos G. The RAMBLER study: the role of ambulatory blood pressure measurement in routine clinical practice: a cross-sectional study. *Ir Med J*. 2006 Oct;99(9):276–9.
 95. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Gijón-Conde T, Ruilope LM, et al. Impact of Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Reclassification of Hypertension Prevalence and Control in Older People in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Jun;17(6):453–61.
 96. Koskinen JS, Kytö V, Juonala M, Viikari JSA, Nevalainen J, Kähönen M, et al. Childhood risk factors and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2020 Jan;293:18–25.
 97. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014 May;63(5):1116–35.
 98. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3). *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3).
 99. Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, Baker-Smith C, Daniels SR, Hayman LL, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(7):E114–24.
 100. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Oct;55(5):e1-29.
 101. Brown MA, Davis GK, McHugh L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J Hypertens*. 2001 Aug;19(8):1437–44.
 102. Feldman DM. Blood pressure monitoring during pregnancy. *Blood Press Monit*. 2001 Feb;6(1):1–7.

103. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, Bivens TB, Vongpatanasin W, et al. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Sep;305(6):H793-802.
104. Hoshida S, Kario K. Early morning hypertension: a narrative review. *Blood Press Monit*. 2013 Dec;18(6):291–6.
105. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2001 Oct;38(4):852–7.
106. Gunawan F, Ng HY, Gilfillan C, Anpalahan M. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Study. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(2):135–43.
107. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology . *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 2018 Aug;28(4):355–62.
108. Najafi MT, Khaloo P, Alemi H, Jaafarinia A, Blaha MJ, Mirbolouk M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and diabetes complications: Targeting morning blood pressure surge and nocturnal dipping. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12185.
109. Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):656–64.
110. Wang C, Zhang J, Deng W, Gong W, Liu X, Ye Z, et al. Nighttime Systolic Blood-Pressure Load Is Correlated with Target-Organ Damage Independent of Ambulatory Blood-Pressure Level in Patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131546.
111. Rahman M, Wang X, Bundy JD, Charleston J, Cohen D, Cohen J, et al. Prognostic significance of ambulatory BP monitoring in CKD: A report from the chronic renal insufficiency cohort (cric) study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(11):2609–21.
112. Vareta G, Georgianos PI, Vaios V, Sgouropoulou V, Roumeliotis S,

- Georgoulidou A, et al. Epidemiology of Hypertension among Patients on Peritoneal Dialysis Using Standardized Office and Ambulatory Blood Pressure Recordings. *Am J Nephrol*. 2022;53(2–3):139–47.
113. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019 Sep;86(9 Suppl 1):2–9.
 114. Hoshida S, Kario K, Chia Y-C, Siddique S, Buranakitjaroen P, Tsoi K, et al. Characteristics of hypertension in obstructive sleep apnea: An Asian experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Mar;23(3):489–95.
 115. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancina G. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Sep;8(9).
 116. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018 Oct;72(4):979–85.
 117. Carvalho VO, Ciolac EG, Guimarães G V, Bocchi EA. Effect of exercise training on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart failure patients. *Congest Heart Fail*. 2009;15(4):176–80.
 118. Goyal D, Macfadyen RJ, Watson RD, Lip GYH. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar;7(2):149–56.
 119. Canesin MF, Giorgi D, Oliveira MT de J, Wajngarten M, Mansur AJ, Ramires JAF, et al. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with heart failure. A new prognosis marker. *Arq Bras Cardiol*. 2002 Jan;78(1):83–9.
 120. Ueda T, Kawakami R, Nakada Y, Nakano T, Nakagawa H, Matsui M, et al. Differences in blood pressure riser pattern in patients with acute heart failure with reduced mid-range and preserved ejection fraction. *ESC Hear Fail*. 2019 Oct;6(5):1057–67.
 121. K K, Bagarhatta R, Rathore M, Bagarhatta P. Is ambulatory blood pressure measurement a new indicator for survival among advanced heart failure cases. *Indian Heart J*. 2018 Jul;70 Suppl 1(Suppl 1):S73–8.
 122. Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, Andrade-Lima A, Halliwill JR, Forjaz CLM. Postexercise hypotension as a clinical tool: a “single brick” in the wall. *J Am Soc Hypertens*. 2018 Dec;12(12):e59–64.

123. Beyhaghi H, Viera AJ. Comparative Cost-Effectiveness of Clinic, Home, or Ambulatory Blood Pressure Measurement for Hypertension Diagnosis in US Adults. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2019 Jan;73(1):121–31.
124. Bloch MJ, Basile JN. New British guidelines mandate ambulatory blood pressure monitoring to diagnose hypertension in all patients: not ready for prime time in the United States. Vol. 13, *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. United States; 2011. p. 785–6.
125. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FDR, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet (London, England)*. 2011 Oct;378(9798):1219–30.
126. Stergiou GS, Parati G. The optimal schedule for self-monitoring of blood pressure by patients at home. *J Hypertens*. 2007 Oct;25(10):1992–7.
127. Feitosa AD de M, Gomes MAM, Mion Júnior D. [How many days, which period of the day and how many measurements per day are recommended in home blood pressure monitoring?]. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Sep;85(3):210–1.
128. Park J-S, Rhee M-Y, Namgung J, Lee SY, Cho D-K, Choi T-Y, et al. Comparison of Optimal Diagnostic Thresholds of Hypertension With Home Blood Pressure Monitoring and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2017 Nov;30(12):1170–6.
129. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2013 Jan;61(1):27–34.
130. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. Vol. 38, *Journal of hypertension*. England; 2020. p. 179–81.
131. Yasui D, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Kanno A, Hara A, et al. Stroke risk in treated hypertension based on home blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2010 May;23(5):508–14.
132. Niiranen TJ, Hänninen M-R, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than

- office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979). 2010 Jun;55(6):1346–51.
133. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug;46(3):508–15.
 134. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. Vol. 20, *Journal of clinical hypertension* (Greenwich, Conn.). United States; 2018. p. 1745–7.
 135. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr;111(14):1777–83.
 136. Hashimoto T, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Metoki H, Inoue R, et al. Home blood pressure level, blood pressure variability, smoking, and stroke risk in Japanese men: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2012 Aug;25(8):883–91.
 137. Hoshida S, Yano Y, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, et al. Morning and Evening Home Blood Pressure and Risks of Incident Stroke and Coronary Artery Disease in the Japanese General Practice Population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979). 2016 Jul;68(1):54–61.
 138. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Mar;35(3):442–52.
 139. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):449–56.
 140. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012 Jul;30(7):1289–99.
 141. Kario K. State-of-the-Art review: Home blood pressure monitoring: current status

- and new developments. *Am J Hypertens*. 2021 Feb;
142. Zhang D-Y, Guo Q-H, An D-W, Li Y, Wang J-G. A comparative meta-analysis of prospective observational studies on masked hypertension and masked uncontrolled hypertension defined by ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens*. 2019 Sep;37(9):1775–85.
 143. Townsend RR. Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: A Comparison of Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Home (Self) Monitoring Of Blood Pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2020 Dec;76(6):1667–73.
 144. Mancia G, Facchetti R, Seravalle G, Cuspidi C, Corrao G, Grassi G. Adding Home and/or Ambulatory Blood Pressure to Office Blood Pressure for Cardiovascular Risk Prediction. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2021 Feb;77(2):640–9.
 145. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2021 Sep;39(9):1742–67.
 146. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nobre F, Mion DJ, Paiva AMG, Argenta F, et al. What are the Optimal Reference Values for Home Blood Pressure Monitoring? Vol. 116, *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Brazil; 2021. p. 501–3.
 147. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJW, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2011;57(1):29–38.
 148. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Sep;385(14):1268–79.
 149. Tang O, Foti K, Miller ER, Appel LJ, Juraschek SP. Factors Associated With Physician Recommendation of Home Blood Pressure Monitoring and Blood Pressure in the US Population. *Am J Hypertens*. 2020 Sep;33(9):852–9.
 150. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018 Mar;391(10124):949–59.
 151. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al.

- Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2010 Jul;376(9736):163–72.
152. Feitosa FGAM, Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Paiva AMG, Barroso WS, Miranda RD, et al. Discrepancies in the diagnosis of hypertension in adolescents according to available office and home high blood pressure criteria. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2022 Jan;24(1):83–7.
 153. Jardim TV, Rosner B, Bloch KV, Kuschnir MCC, Szklo M, Jardim PCV. Blood pressure reference values for Brazilian adolescents: data from the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study). *J Pediatr* (Rio J) [Internet]. 2020;96(2):168–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.09.003>
 154. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979). 2018 Jul;72(1):24–43.
 155. Hurrell A, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. The assessment of blood pressure in pregnant women: pitfalls and novel approaches. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S804–18.
 156. Avila WS, Alexandre ERG, Castro ML de, Lucena AJG de, Marques-Santos C, Freire CMV, et al. Brazilian Cardiology Society Statement for Management of Pregnancy and Family Planning in Women with Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Jun;114(5):849–942.
 157. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004 Mar;291(11):1342–9.
 158. Broege PA, James GD, Pickering TG. Management of hypertension in the elderly using home blood pressures. *Blood Press Monit*. 2001 Jun;6(3):139–44.
 159. Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, Neto AA, de Albuquerque ALT, Cattani AC, et al. Updated geriatric cardiology guidelines of the Brazilian society of cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):649–705.
 160. Trudel X, Brisson C, Gilbert-Ouimet M, Duchaine CS, Dalens V, Talbot D, et al. Masked hypertension incidence and risk factors in a prospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Feb;26(3):231–7.

161. Cacciolati C, Tzourio C, Dufouil C, Alpérovitch A, Hanon O. Feasibility of home blood pressure measurement in elderly individuals: cross-sectional analysis of a population-based sample. *Am J Hypertens*. 2012 Dec;25(12):1279–85.
162. Yue J, Yang X, Wang B, Hu H, Fu H, Gao Y, et al. Home blood pressure telemonitoring for improving blood pressure control in middle-aged and elderly patients with hypertension. *J Clin Hypertens*. 2021;23(9):1744–51.
163. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010 Jun;375(9733):2215–22.
164. Harris MI. Racial and ethnic differences in health care access and health outcomes for adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):454–9.
165. Kamoi K, Miyakoshi M, Soda S, Kaneko S, Nakagawa O. Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2218–23.
166. Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Diagnosis, Classification, and Therapeutic Targets. *Am J Hypertens*. 2021 Apr;34(4):318–26.
167. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. White Coat and Masked Hypertension in Chronic Kidney Disease: Importance of the Difference Between Office and Out-of-Office Blood Pressure Measurements. Vol. 8, *Journal of the American Heart Association*. England; 2019. p. e012299.
168. Ku E, Hsu RK, Tuot DS, Bae SR, Lipkowitz MS, Smogorzewski MJ, et al. Magnitude of the Difference Between Clinic and Ambulatory Blood Pressures and Risk of Adverse Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019 May;8(9):e011013.
169. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bountzona I, Menti A, Destounis A, Kalogeropoulos P, et al. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: validation process modification and evaluation of a novel professional device which detects atrial fibrillation and adapts its blood pressure measurement algorithm. *J Hypertens*. 2021 Apr;39(4):614–20.
170. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal

- and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidn. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2017 Apr;32(4):620–40.
171. Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. *J Hypertens*. 2005 Sep;23(9):1653–60.
 172. Lurbe E, Invitti C, Torro I, Maronati A, Aguilar F, Sartorio A, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *J Hypertens*. 2006 Aug;24(8):1557–64.
 173. Halm MA. Arm circumference, shape, and length: how interplaying variables affect blood pressure measurement in obese persons. *Am J Crit care an Off Publ Am Assoc Crit Nurses*. 2014 Mar;23(2):166–70.
 174. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Destounis A, Karpettas N, Kalogeropoulos P, et al. Blood pressure measurement in atrial fibrillation: review and meta-analysis of evidence on accuracy and clinical relevance. *J Hypertens*. 2019 Dec;37(12):2430–41.
 175. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A, Stergiou GS. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol*. 2016 Jan;203:465–73.
 176. Park S-H, Choi Y-K. Measurement reliability of automated oscillometric blood pressure monitor in the elderly with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Press Monit*. 2020 Feb;25(1):2–12.
 177. Billups SJ, Moore LR, Olson KL, Magid DJ. Cost-effectiveness evaluation of a home blood pressure monitoring program. *Am J Manag Care*. 2014 Sep;20(9):e380-7.
 178. Arrieta A, Woods JR, Qiao N, Jay SJ. Cost-benefit analysis of home blood pressure monitoring in hypertension diagnosis and treatment: an insurer perspective. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014 Oct;64(4):891–6.
 179. Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure: a reanalysis. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2006 Jan;47(1):29–34.
 180. Stergiou GS, Mukkamala R, Avolio A, Kyriakoulis KG, Mieke S, Murray A, et al. Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure

- Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2022 Aug;40(8):1449–60.
181. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, et al. Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2019 Jun;73(6):1240–8.
 182. Balduino Mendes AB, Giollo-Junior LT, de Andrade DO, Gregório ML, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. How to Investigate the Vascular Changes in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):139–47.
 183. Torjesen AA, Wang N, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Forward and backward wave morphology and central pressure augmentation in men and women in the Framingham Heart Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014 Aug;64(2):259–65.
 184. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2015 Sep;66(3):698–722.
 185. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2016 Mar;387(10022):957–67.
 186. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May;97(18):1837–47.
 187. Carlos Yugar-Toledo J, Buonalumi L, Yugar T, Helena L, Tácito B, Fernando Vilela-Martin J. Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial Endothelium Dysfunction and Arterial Hypertension. *Rev Bras Hipertens*. 2015;22(3):84–92.
 188. Bortolotto LA. Papel da rigidez arterial no risco cardiovascular do hipertenso. *Medicina (B Aires)*. 2007;14(1):46–7.
 189. Persu A, De Plaen J-F. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension. *Acta Cardiol*. 2004 Aug;59(4):369–81.
 190. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018 Oct;72(4):796–805.

191. Mendes-Pinto D, Rodrigues-Machado M da G. Applications of arterial stiffness markers in peripheral arterial disease. *J Vasc Bras*. 2019;18:e20180093.
192. Fan X, Zhu M, Chi C, Yu S, Xiong J, Lu Y, et al. Association of arteriosclerosis and/or atherosclerosis with hypertensive target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: the Northern Shanghai Study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:929–36.
193. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2005 Jun;45(6):1050–5.
194. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 1990 Apr;15(4):339–47.
195. Mikael L de R, Paiva AMG de, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PV de O, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Sep;109(3):253–8.
196. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RMA, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May;63(17):1739–47.
197. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016 May;32(5):669–79.
198. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445–8.
199. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000 May;525 Pt 1(Pt 1):263–70.
200. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605.
201. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May;25(5):932–43.
202. Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovanek J, Vaverkova H, et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomed*

- Pap Med Fac Univ Palacky, Olomouc, Czechoslov. 2017 Sep;161(3):223–33.
203. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2001 May;37(5):1236–41.
 204. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Jun;12:48.
 205. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The framingham heart study. *Circulation*. 2010;121(4):505–11.
 206. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2010;55(13):1318–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
 207. Dorobantu M, Mancia G, Grassi G. *Hypertension and Heart Failure*. Springer; 2019.
 208. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb;63(7):636–46.
 209. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep;74(9):1237–63.
 210. Hashimoto J, Watabe D, Hatanaka R, Hanasawa T, Metoki H, Asayama K, et al. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2006 Jan;19(1):27–32.
 211. Sibiya MJ, Norton GR, Hodson B, Redelinghuys M, Maseko MJ, Majane OHI, et al. Gender-specific contribution of aortic augmentation index to variations in left ventricular mass index in a community sample of African ancestry. *Hypertens Res*. 2014 Nov;37(11):1021–7.
 212. Wilkinson IB, Mäki-Petäjä KM, Mitchell GF. Uses of Arterial Stiffness in Clinical Practice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 May;40(5):1063–7.
 213. Yao Y, Wang L, Hao L, Xu L, Zhou S, Liu W. The Noninvasive Measurement of Central Aortic Blood Pressure Waveform. In: *Blood Pressure - From Bench to*

- Bed [Internet]. InTech; 2018. Available from: <http://www.intechopen.com/books/blood-pressure-from-bench-to-bed/the-noninvasive-measurement-of-central-aortic-blood-pressure-waveform>
214. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens*. 2004 Dec;22(12):2285–93.
 215. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP, et al. Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor. *Hypertens Res*. 2020 Nov;43(11):1239–48.
 216. Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Feb;108(2):100–8.
 217. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, de Magalhães Feitosa AD, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516–658.
 218. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DEJ, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018 Jun;71(6):e13–115.
 219. Omboni S, Arystan A, Benczur B. Ambulatory monitoring of central arterial pressure, wave reflections, and arterial stiffness in patients at cardiovascular risk. *J Hum Hypertens*. 2022 Apr;36(4):352–63.
 220. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Oct;36(10):1953–2041. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-201810000-00002>
 221. Kunz Sebba Barroso W, Barbosa ECD, Mota-Gomes MA. Rigidez arterial e hemodinâmica central. São Paulo: Atha; 2020.
 222. Pereira EN, Vitorino PV de O, Souza WKS de, Pinheiro MC, Sousa ALL, Jardim PCBV, et al. Assessment of Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in

- Practicing Long-Distance Walking Race. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(6):510–6.
223. Milan A, Zocaro G, Leone D, Tosello F, Buraioli I, Schiavone D, et al. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. *J Hypertens.* 2019 Aug;37(8):1547–57.
 224. BarrosoWKS; BarbosaECD; Mota-GomesMA. Rigidez Arterial e Hemodinâmica Central: do Endotélio à Camada Média. Atha Mais; 2020.
 225. Weber T, Protogerou AD, Agharazii M, Argyris A, Aoun Bahous S, Banegas JR, et al. Twenty-Four-Hour Central (Aortic) Systolic Blood Pressure: Reference Values and Dipping Patterns in Untreated Individuals. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2022 Jan;79(1):251–60.
 226. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, et al. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020 Jan;73(1):43–52.
 227. Stoner L, Kucharska-Newton A, Meyer ML. Cardiometabolic Health and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in Children: A Systematic Review and Meta-Regression. *J Pediatr.* 2020 Mar;218:98-105.e3.
 228. Aristizábal-Ocampo D, Espíndola-Fernández D, Gallo-Villegas J. Pulse wave velocity reference values in 3,160 adults referred to a hypertension clinic for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(8):759–65.
 229. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2338–50.
 230. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.* 2014 Nov;35(44):3122–33.
 231. Williams B, Brunel P, Lacy PS, Baschiera F, Zappe DH, Kario K, et al. Application of non-invasive central aortic pressure assessment in clinical trials: Clinical experience and value. *Artery Res.* 2017;17(December):1–15.
 232. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High

- central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct;54(18):1730–4.
233. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DRJ, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov;60(21):2170–7.
 234. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(15):1865–71.
 235. Jankowski P, Bednarek A, Olszanecka A, Windak A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Twenty-four-hour profile of central blood pressure and central-to-peripheral systolic pressure amplification. *Am J Hypertens.* 2013 Jan;26(1):27–33.
 236. Wassertheurer S, Baumann M. Assessment of systolic aortic pressure and its association to all cause mortality critically depends on waveform calibration. *J Hypertens.* 2015 Sep;33(9):1884–8; discussion 1889.
 237. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2001 Sep;38(3):434–8.
 238. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-). *Lancet (London, England).* 2005 Sep;366(9489):895–906.
 239. Greve AM, Olsen MH, Bella JN, Lønnebakken MT, Gerds E, Okin PM, et al. Contrasting hemodynamic mechanisms of losartan- vs. atenolol-based antihypertensive treatment: a LIFE study. *Am J Hypertens.* 2012 Sep;25(9):1017–23.
 240. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jan;43(1):92–9.

241. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar;55(13):1318–27.
242. Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou AD, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Argyris AA, et al. A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3943 hypertensive patients. *J Hypertens.* 2019 Feb;37(2):339–46.
243. Oliveira AC, Barroso WKS, de Oliveira Vitorino PV, Sousa ALL, Fagundes RR, de Deus GD, et al. A SAGE score cutoff that predicts high-pulse wave velocity as measured by oscillometric devices in Brazilian hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2022 Feb;45(2):315–23.
244. Wassertheurer S, Protogerou A, Sharman J, Rodilla Sala E, Jankowski P, Muiesan ML, et al. P34 24-Hour Ambulatory Brachial Versus Aortic Systolic Blood Pressure: Relationship with Left Ventricular Mass Significantly Differs. Pooled Results from the International 24 Hour Aortic Blood Pressure Consortium (i24ABC). *Artery Res.* 2020;25(Supplement 1):S75.
245. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTER. Atherosclerosis. 2015 Aug;241(2):507–32.
246. Koivisto T, Lyytikäinen L-P, Aatola H, Luukkaala T, Juonala M, Viikari J, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2018 Mar;71(3):451–6.
247. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res.* 2021 Apr;128(7):864–86.
248. Climie RE, van Sloten TT, Bruno R-M, Taddei S, Empana J-P, Stehouwer CDA, et al. Macrovasculature and Microvasculature at the Crossroads Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2019 Jun;73(6):1138–49.
249. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2011 May;22(5):967–74.

250. Bruno RM, Nilsson P, Ensgtorm G, Wadstrom B, Empana J-P, Boutouyrie P, et al. 1.2 Chronological Versus Vascular Age: Predictive Value for Cardiovascular Events and Identification of Patients with SUPERNOmal Vascular Aging (SUPERNOVA). *Artery Res.* 2020;25(Supplement 1):S2.
251. Sharman JE, Laurent S. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? *J Hum Hypertens.* 2013 Jul;27(7):405–11.
252. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, Stowasser M. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2013 Dec;62(6):1138–45.
253. Kosmala W, Marwick TH, Stanton T, Abhayaratna WP, Stowasser M, Sharman JE. Guiding Hypertension Management Using Central Blood Pressure: Effect of Medication Withdrawal on Left Ventricular Function. *Am J Hypertens.* 2016 Mar;29(3):319–25.
254. Sharma RK, Verma M, Tiwari RM, Joshi A, Trivedi CA, Chodankar DR. Prevalence and real-world assessment of central aortic blood pressure in adult patients with essential hypertension uncontrolled on single anti-hypertensive agents. *Indian Heart J.* 2018 Dec;70 Suppl 3(Suppl 3):S213–20.
255. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006 Mar;113(9):1213–25.

APÊNDICE E - PARECER DO CEP

COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE E COVID-19

Pesquisador: RODRIGO BEZERRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61782422.3.0000.5192

Instituição Proponente: LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEISO ASAMI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.624.784

Apresentação do Projeto:

Conforme o PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1999587.pdf, postado, : A disfunção endotelial faz parte da fisiopatologia da COVID-19 e da hipertensão arterial (HA). Na HA ela é resultado do desequilíbrio endotelial entre fatores de relaxamento e constrição de arteríolas. Na COVID-19, análises post- mortem demonstraram a infecção direta

do vírus nas células endoteliais. Essa infecção direta pode levar à inflamação endotelial difusa, disfunção endotelial extensa e apoptose celular. Por se tratar de patologias cujos mecanismos fisiopatológicos apresentam um ponto de convergência, portanto é plausível que ambas as patologias possam interferir com o curso uma da outra. OBJETIVOS: Avaliar se a infecção por SARS-CoV-2 influencia o comportamento da pressão arterial nas unidades de diálise dos pacientes portadores de doença renal crônica em diálise. Além disso, avaliar o comportamento do peso, da ultrafiltração, da quantidade de anti-hipertensivos utilizados nas diferentes sessões de diálise semanal em diferentes períodos peri-COVID-19. Avaliar a associação entre o comportamento da pressão arterial e a mortalidade cardiovascular/internação hospitalar por causas cardiovasculares nessa população.

METODOLOGIA: Realizaremos um estudo observacional retrospectivo longitudinal através da obtenção dos dados dos prontuários dos pacientes de clínicas de hemodiálise na cidade de Recife. As variáveis independentes avaliadas serão: gênero, idade, etiologia da doença renal crônica, infecção pelo SARS-CoV-2, modalidade de diálise, comorbidades, índice de Charlson. As variáveis

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procape@upe.br

Continuação do Parecer: 5.624.784

dependentes utilizadas serão: a pressão arterial na primeira sessão semanal, na sessão do meio da semana e na última sessão da semana, além do peso seco, da quantidade de reduções do peso seco, do volume de ultrafiltração, taxa de ultrafiltração e do número de anti-hipertensivos. Essas variáveis serão avaliadas nos seguintes períodos, em relação ao início dos sintomas: 90 dias antes, 30 dias antes, 7 dias antes, nos 14 dias de isolamento, 30 dias após e 90 dias após.

A coleta de dados será iniciada após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa e será solicitado a dispensação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por se tratar de uma pesquisa retrospectiva com o uso de prontuários. IMPACTO ESPERADO:

Compreender o comportamento da pressão arterial em pacientes portadores da COVID-19 tem um papel importante na compreensão dessa doença e suas implicações a médio e longo prazo na vida dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o comportamento da pressão arterial na unidade de diálise dos pacientes portadores de doença renal crônica em diálise e COVID-19.

Objetivo Secundário:

- Analisar o comportamento da PA nas diferentes sessões de diálise na semana.

Avaliar o comportamento da PA durante o período pré-COVID, período COVID e pós-COVID.

Avaliar o comportamento do peso e ultrafiltração durante o período pré-COVID, período COVID e pós-COVID.

Avaliar a modificação das drogas anti-hipertensivas nos períodos COVID e pós-COVID.

Avaliar a associação do comportamento da pressão arterial e a mortalidade geral e cardiovascular por COVID.

Avaliar a associação do comportamento da pressão arterial e a internação hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Estigmatização – divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação;
- Invasão de privacidade;
- Divulgação de dados confidenciais.
- Risco a segurança dos prontuários.

Diante disso, assumo o compromisso de adotar ações para minimizar os riscos inerentes à

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procaped@upe.br

Continuação do Parecer: 5.624.784

pesquisa, que são elas:

- Limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa.
- Garantir a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras). - Assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico – financeiro.
- Assumir o compromisso de comunicar às autoridades sanitárias os resultados da pesquisa, sempre que os mesmos puderem contribuir para a melhoria das condições de saúde da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os sujeitos da pesquisa não sejam estigmatizados ou percam a autoestima.

Benefícios:

As informações geradas com o resultado desta pesquisa trará grande contribuição na compreensão dos efeitos agudos e tardios da COVID-19 no comportamento da pressão arterial de pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Da forma apresentada o projeto encontra-se em conformidade com as resoluções vigentes (Resolução 466/12, Norma Operacional 001/13 CNS-MS).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados atendendo o protocolo de pesquisas, em conformidade com as resoluções vigentes (Resolução 466/12, Norma Operacional 001/13 CNS-MS).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o CEP-HUOC/PROCAPE, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se, pela aprovação da proposta ao projeto de pesquisa, não apresentando óbice ético, devendo o pesquisador enviar à Plataforma Brasil, relatório parcial caso durante a pesquisa for demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento e um relatório final após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados .

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procape@upe.br

Continuação do Parecer: 5.624.784

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-HUOC/PROCAPE, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se, pela aprovação da proposta ao projeto de pesquisa, não apresentando óbice ético, devendo o pesquisador enviar à Plataforma Brasil, relatório parcial caso durante a pesquisa for demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento e um relatório final após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados .

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1999587.pdf	31/08/2022 14:58:48		Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	31/08/2022 14:58:05	RODRIGO BEZERRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoRodrigoBezerra.pdf	17/08/2022 14:29:12	RODRIGO BEZERRA	Aceito
Declaração de concordância	CartadeAnuencia.pdf	17/08/2022 14:28:47	RODRIGO BEZERRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	17/08/2022 14:25:39	RODRIGO BEZERRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.pdf	17/08/2022 14:25:23	RODRIGO BEZERRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 05 de Setembro de 2022

Assinado por:
ROSANA ALMEIDA DE MORAES
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procape@upe.br