



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



JOSÉ ROBERTO ABREU QUEIRÓZ

**HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E A SUA RELAÇÃO COM A
INGESTÃO DE SÓDIO E POTÁSSIO**

Dissertação de Mestrado

Salvador
2017

JOSÉ ROBERTO ABREU QUEIRÓZ

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E A SUA RELAÇÃO COM A INGESTÃO DE SÓDIO E POTÁSSIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roque Aras Junior.

Salvador
2017

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

ABREU QUEIRÓZ, JOSÉ ROBERTO
HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E A SUA RELAÇÃO COM A
INGESTÃO DE SÓDIO E POTÁSSIO / JOSÉ ROBERTO ABREU QUEIRÓZ. --
Salvador, 2017.
43 f. : il

Orientador: Roque Aras Junior.
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em Medicina
e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da Bahia, 2017.

Sódio. 2. Hipertensão resistente. 3. potássio. 4.
hipertensão não controlada. I. Aras Junior, Roque. II. Título

JOSÉ ROBERTO ABREU QUEIRÓZ

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E A SUA RELAÇÃO COM A INGESTÃO DE SÓDIO E POTÁSSIO

Dissertação de autoria de José Roberto Abreu Queiroz intitulada “Hipertensão Arterial resistente e a sua relação com a ingestão de sódio e potássio”, apresentada a Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Salvador, 17 de fevereiro de 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Roque Aras Júnior
Orientador

Prof. Dr. André Rodrigues Durães

Prof. Dr. Francisco José Borges Reis

Prof. Dr. André Maurício Fernandes

AGRADECIMENTOS

A meus pais Félix e Edite, inesquecíveis...

A minha família Marcia, Juliano, Roberta e Eduardo.

Ao Prof. Dr. Roque Aras Junior pela confiança, apoio e estímulo constante para execução deste projeto.

Ao Prof. Cristiano Ricardo Bastos Macedo pelo seu valoroso auxílio ao longo de todo período de realização deste trabalho.

Ao Prof. MD. Marco Antônio Silveira pelas suas pertinentes sugestões.

*Oh! Bendito o que semeia
Livros... à mão cheia...
E manda o povo pensar!
O livro, caindo n'alma
É germe – que faz a palma,
É chuva – que faz o mar.*

(Castro Alves, Espumas Flutuantes, 1870)

RESUMO

O objetivo deste estudo é investigar a relação da hipertensão arterial resistente (HAR) não controlada e a ingestão de sódio e potássio. Metodologia: trata-se de um estudo de corte transversal, desenvolvido em pacientes selecionados consecutivamente, acompanhados em um Ambulatório de referência para Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave (DCVHG). As variáveis analisadas foram: sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. Foram considerados com HAR não controlada os pacientes cujos níveis pressóricos estivessem elevados (PAS > 130 e/ou PAD >90) com uso de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos, sendo um deles diurético. O consumo estimado de Na⁺ e K⁺ em 24 horas foi determinado pela fórmula de Kawasaki et al (1993) modificado por Tanaka et al (2002), a partir de uma amostra isolada da urina matinal. Considerou-se ingestão diária elevada para o Na⁺ quando o consumo estimado foi \geq a 4 g, e para o potássio quando o consumo estimado foi \geq a 4,2 g. Realizou-se análise descritiva univariada e bivariada, análise estratificada e regressão logística. As associações foram estimadas através da razão de prevalência (RP) e da OR e as inferências estatísticas foram baseadas em intervalos de confiança de 95% (IC95%). Resultados: a prevalência de hipertensão resistente e não controlada na população estudada foi elevada (76,5%), assim como a proporção de pacientes com ingestão de sódio elevada (56,9%). Os resultados deste estudo evidenciaram que a ingestão de sódio elevada se associou significativamente a ocorrência da hipertensão resistente não controlada em grupo de pacientes com as seguintes características: faixa etária entre 40 e 65 anos (OR=14,91; IC95%1,37- 162,07); ingestão de potássio acima de 4,2g (OR=8,27; 95%IC: 1,12 - 61,16) e entre os caucasianos (OR=23,17; IC95%1,23-147,85). A ingestão de potássio elevada associou-se negativamente com a HAR não controlada, sendo que esta associação foi no limiar da significância estatística para os pacientes que apresentaram ingestão diária de sódio menor que 4 g (OR = 0,05; IC 95% 0,01 - 1,00). Conclusão: Não observamos associação entre controle pressórico em pacientes com HAR e o sódio medido através de amostra isolada na urina. O resultado do presente estudo sugere uma relação distinta entre sódio, potássio e a hipertensão arterial resistente não controlada, daquela observada em estudos que investigaram essa associação com a hipertensão arterial sistêmica.

Palavras-chave: Sódio, Hipertensão resistente, potássio, hipertensão não controlada.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the prevalence of uncontrolled resistant hypertension (UHR) and its relationship with sodium and potassium intake. Methodology: this is a cross-sectional study, developed with 51 consecutive patients, followed in a Reference Outpatient Clinic for Severe Hypertensive Cardiovascular Disease (CVHDV) in Salvador, Bahia. The variables analyzed were: socio demographic, clinical and laboratory variables. Patients whose blood pressure levels were elevated (SBP > 130 and / or DBP > 90) with 3 or more antihypertensive drugs were considered as UHR, one of them being a diuretic. The estimated consumption of Na⁺ and K⁺ in 24 hours was determined by the formula of Kawasaki et al (1993) from an isolated sample of morning urine. High daily intake for Na⁺ was considered when the estimated consumption was ≥ 4 g, and for potassium when the estimated consumption was ≥ 4.2 g. Univariate and bivariate descriptive analysis, stratified analysis and logistic regression were performed. Associations were estimated using the prevalence ratio (PR) and OR, and statistical inferences were based on 95% confidence intervals (95% CI). Results: the prevalence of uncontrolled resistant hypertension in the studied population was high (75.6%), as was the proportion of patients with high sodium intake (56.5%). The results of this study showed that high sodium intake was significantly associated with the occurrence of uncontrolled resistant hypertension in a group of patients with the following characteristics: age range between 40 and 65 years (OR = 14.91, 95% CI, 37- 162.07); (OR = 8.27; 95% CI: 1.12 - 61.16) and among non - blacks (OR = 23.17; 95% CI: 1.23-147.85). High potassium intake was negatively associated with UHR, and this association was at the threshold of statistical significance for patients who presented daily sodium intake of less than 4 g (OR = 0.05, 95% CI 0, 01 - 1.00). Conclusion: We did not observe an association between pressure control in patients with UHR and sodium measured through an isolated sample in the urine. The results of the present study suggest a distinct relationship between sodium, potassium and UHR observed in studies investigating this association with arterial hypertension.

Key words: Sodium, resistant hypertension, potassium, uncontrolled hypertension.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCV	Doença Cardiovascular.
HAR	Hipertensão arterial resistente.
HARNC	Hipertensão arterial resistente e não controlada.
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva.
K⁺	Potássio.
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial.
NA⁺	Sódio
OR	Odds ratio.
PAD	Pressão arterial diastólica.
PAS	Pressão arterial sistólica.
RP	Razão de prevalência.
UFBA	Universidade Federal da Bahia.
UHR	Uncontrolled Hypertension Resistant.
WHO	World Health Organization.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características sócio-demográficas, relativas à saúde dos pacientes atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave em Salvador-Ba.....**28**
- Tabela 2** – Prevalência de hipertensão resistente e não controlada e de estágios de pressão arterial de acordo com a ingestão diária de sódio em pacientes atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave em Salvador-Ba.....**29**
- Tabela 3** – Características da população do estudo segundo as categorias de ingestão de sódio em pacientes atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave em Salvador-Ba.....**30**
- Tabela 4** – Relação entre hipertensão arterial resistente e não controlada e ingestão de sódio, estratificada por ingestão de potássio, idade e etnia.....**31**
- Tabela 5** – Relação entre hipertensão resistente não controlada e ingestão de potássio elevada, estratificada por ingestão de sódio.....**32**

SUMÁRIO

1.0 – Introdução	11
2.0 – Objetivo	14
3.0 – Revisão da Literatura	15
4.0 – Referências Bibliográficas	21
5.0 – Metodologia	24
5.1 – Desenho do Estudo	24
5.2 – População do Estudo	24
5.3 – Coleta de Dados	24
5.4 – Análise Estatística	26
5.5 – Aspectos Éticos	27
6.0 – Resultados	27
7.0 – Discussão	32
7.1 – Limitações do Estudo	37
8.0 – Conclusão	38
9.0 – Referências Bibliográficas	39
10.0 – Anexo I – Parecer da Comissão de Ética e Pesquisa	42

1- INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é considerada um problema de saúde pública, por sua magnitude, risco e dificuldades no seu controle, afetando no mundo cerca de 30% da população adulta e aproximadamente 1,2 bilhão de indivíduos²². Apesar de não haver estudos com representatividade nacional sobre a hipertensão arterial no Brasil, uma revisão sistemática com meta-análise de estudos, entre 1980-2010, encontrou uma prevalência de aproximadamente 30%. Segundo essa investigação, as taxas de controle da pressão arterial diminuíram no mesmo período, o que corresponde a apenas um quarto dos indivíduos com hipertensão³⁰. Acrescente-se ainda, que alguns indivíduos hipertensos permaneceram com níveis pressóricos elevados, mesmo com o uso de 03 medicações anti-hipertensivas, sendo uma delas um diurético tiazídico, e com todos os agentes prescritos nas suas doses farmacologicamente mais efetivas e toleradas, ou, quando controlada com o uso de 04 ou mais medicações, condição clínica que caracteriza a hipertensão arterial resistente (HAR)⁵.

Diante deste cenário, a permanência dos níveis pressóricos elevados ganha relevância na saúde pública, principalmente por que os pacientes com HAR são mais susceptíveis a desenvolver morbimortalidade por doenças cardiovasculares, como acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e doença renal crônica (DRC) quando comparados a hipertensos controlados^{4,10,28}.

Embora a exata prevalência da Hipertensão Arterial Resistente não esteja estabelecida, estima-se que essa condição atinja de 12 a 15%⁵ e, até mesmo, de 20 a 30% nos pacientes hipertensos¹⁷, a depender da região geográfica. Através de um estudo de coorte conduzido por 18 meses com hipertensos que iniciaram o tratamento cadastrados em dois planos de saúde (n=205.750 pacientes), foi possível identificar uma incidência de 1,9% de HAR⁶. Tanto a pressão sistólica quanto a pressão diastólica podem ser resistentes, sendo a primeira mais prevalente.

O uso de medidas não farmacológicas é de grande importância no tratamento da HAR, apesar do pequeno número de estudos desenvolvidos, elas já se mostraram

eficazes no tratamento de hipertensos graves quando comparados àqueles indivíduos com hipertensão leve/moderada⁵. Dentre as medidas não farmacológicas, destaca-se a importância da redução do sal na dieta. Estudos em populações hipertensas mostram uma forte relação entre a dieta com maior teor de sal, e a severidade da hipertensão, onde foram detectados níveis tensionais mais elevados em hipertensos do que em indivíduos normotensos, sugerindo que estes pacientes sejam particularmente sensíveis ao sal. O estudo PURE²² mostrou que os pacientes com uma elevada excreção urinária de sódio, associada a uma baixa excreção de potássio, apresentaram níveis tensionais mais elevados, inversamente à aqueles que tinham a excreção de potássio aumentada e uma baixa excreção de sódio, que exibiram níveis menores de pressão arterial, tanto sistólica como diastólica²².

Ainda existe dúvida a respeito de qual seria a ingestão diária de Na⁺ mais saudável e que conferisse mais proteção contra a doença cardiovascular (DCV), embora a Organização Mundial de Saúde (WHO) recomende uma ingestão menor que 2,0 gramas ao dia. Ressalta-se, que essa estimativa foi baseada em projeções feitas a partir de pequenos ensaios clínicos, de curta duração, que avaliaram os efeitos da restrição de Na⁺ na pressão arterial, em prevenção primária, de algumas populações²⁰. É importante mencionar que além da ingestão de sódio elevada, da obesidade e das doenças renais, existem outros fatores causais como substâncias exógenas (antiinflamatórios não esteroides, corticoesteróides, simpaticomiméticos, quimioterápicos, álcool, cocaína e contraceptivos orais), além de causas secundárias (apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo primário, síndrome de Cushing, feocromocitoma, doenças tireóideas, estenose da artéria renal e coarctação da aorta) que levam a um aumento da resistência periférica, a ativação simpática e a uma persistente retenção de fluido determinando uma expansão do volume intravascular, gerando aumento da pressão arterial, sendo que, a combinação desses fatores poderá culminar na HAR²⁰.

Apesar de vários estudos demonstrarem um avanço na prevenção, detecção, tratamento e controle da hipertensão arterial nas últimas décadas, o desafio em controlar a doença é grande, especialmente para os pacientes que cursam com HAR. Ainda existe uma escassez de estudos sobre os fatores associados ao não controle

dos níveis pressóricos, em pacientes que estão sob tratamento. Dentre os fatores modificáveis, a ingestão do sódio, aliado ao tratamento medicamentoso, tem se destacado enquanto importante causa na terapêutica, não obstante não haver evidências científicas do papel que essa ingestão aumentada produz nos pacientes com formas graves da hipertensão. Desse modo, torna-se relevante a realização de estudos que investiguem a HAR e não controlada, e os fatores associados a esta condição, no intuito de fornecer subsídios para a elaboração de estratégias de promoção e prevenção em todos os níveis (primário, secundário e terciário) de atenção à saúde.

2 – OBJETIVO

Investigar a relação entre a hipertensão arterial resistente e a ingestão de sódio e potássio, nos pacientes acompanhados em ambulatório de referência para atendimento a portadores de doença hipertensiva grave.

3 - REVISÃO DA LITERATURA

A Hipertensão Arterial Resistente, definida como aquela que permanece sem um controle tensional adequado, mesmo quando o paciente faz uso de 02 medicações de classes diferentes em suas doses mais efetivas e de um diurético tiazídico associado, é uma condição relacionada a frequentes eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais e, por isso, assume grande relevância clínica. A HAR está sempre associada a um grau de disfunção vascular mais acentuada, que é a base anatômica e funcional desta patologia. Existe íntima relação entre níveis tensionais elevados, disfunção endotelial e maior rigidez vascular em hipertensos resistentes, demonstrada pela redução da vasodilatação mediada pelo fluxo e velocidade da onda de pulso elevada. Nesta população foi também encontrado maiores níveis de aldosterona^{1,2}.

Sua prevalência exata é difícil de ser estimada e ainda não está bem determinada, embora seja mais frequente entre os pacientes hipertensos. Desta forma, varia, sendo considerada baixa na população geral, alta nas clínicas especializadas (15% a 30%) e ainda mais expressivas quando observada nos ensaios clínicos como o ALLHAT, CONVINCENCE, LIFE e INSIGHT (30 a 50% dos pacientes não atingiram as metas de PA= 140X90 mmHg) mesmo com o uso regular de múltiplas drogas^{3,4}. Mais recentemente, em um estudo de coorte de 205.750 indivíduos de dois planos de saúde integrados que iniciaram o tratamento anti-hipertensivo, foi detectado uma incidência de 1,9% ou 01 em cada 50 pacientes no período de 18 meses⁵. Não há dados que indiquem a real prevalência da hipertensão secundária entre aqueles pacientes portadores de hipertensão arterial resistente, ainda que a probabilidade da ocorrência desta condição seja mais elevada naqueles pacientes com hipertensão mais prolongada e de difícil controle. Neste cenário, a doença parenquimatosa renal crônica, hipertensão renovascular, aldosteronismo primário, feocromocitoma, síndrome de Cushing, síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono, coarctação da aorta, disfunção tireoidiana e o uso de fármacos que alteram a pressão arterial, devem ser consideradas, e não raramente, são diagnosticadas nos pacientes com o diagnóstico de hipertensão arterial resistente. Já está determinado que os portadores hipertensão resistente tem um risco elevado de eventos cardiovasculares, que justifica a necessidade de se realizar uma grande mobilização na área médica e na sociedade,

com o objetivo de conseguir um melhor controle dos níveis pressóricos de toda esta população.

A hipertensão resistente tem apresentado uma tendência de aumento nos últimos anos conforme dados de um estudo desenvolvido nos Estados Unidos por Egan et al. (2011)⁶, o que tem despertado a preocupação de estudiosos já que diversos ensaios clínicos populacionais evidenciaram a importância do controle da hipertensão arterial para a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular^{7,8}. Estima-se que apenas um terço da população hipertensa tenha sua pressão controlada⁷. Tem sido observado que o desenvolvimento de modernas tecnologias em relação aos medicamentos pouco tem contribuído para melhorar as taxas de controle da doença⁹. Dentre as características que predominam nos pacientes com hipertensão resistente não controlada destaca-se a ingestão elevada de sódio^{10,11}. Inúmeros estudos apontam que a ingestão elevada de sódio na dieta comprovadamente contribui para a resistência à terapia anti-hipertensiva¹². Na literatura não há registros de trabalhos que investigaram a relação entre hipertensão arterial resistente não controlada e consumo de sódio, contudo, as evidências produzidas com estudos que avaliaram a associação entre o consumo de sódio e a hipertensão arterial, identificaram uma consistente relação em estudos ecológicos e em estudos individuados. No nível ecológico, os autores observaram que populações ocidentais e com elevado consumo de sal apresentaram maiores percentuais de hipertensão, enquanto as populações rurais que não faziam uso de sal de adição apresentaram menores prevalências¹³. No nível individuado, as metanálises existentes mostram que a diminuição de sal na dieta em pacientes hipertensos diminui a pressão arterial sistólica de 3,7 a 7 mmHg e a diastólica de 0,9 a 2,5 mmHg^{14,15}.

Já em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento, não se sabe qual seria o efeito da redução do sódio na dieta. Aproximadamente metade dos pacientes com HAR subestimam a sua ingestão de sódio e não se preocupam com o impacto que a negligência com um comportamento de não restrição pode causar, e que nestes pacientes, a dosagem da excreção urinária de 24 horas deve ser recomendada e utilizada como controle do tratamento. A literatura mostra que uma alta ingestão diária de sódio é, também, uma importante causa da hipertensão arterial resistente e que

esse efeito está relacionado ao excesso de retenção de fluido intravascular¹⁷. Embora o efeito da redução da ingestão diária de sódio nos níveis tensionais em pacientes hipertensos já tem sido avaliado, não existem estudos determinando a ingestão de sódio nos pacientes com hipertensão arterial resistente e o seu controle. Níveis de aldosterona são também mais elevados e participa da expansão do volume intravascular em pacientes com hipertensão arterial resistente, principalmente naqueles do sexo masculino. Alguns estudos relatam que os pacientes com hipertensão resistente são extremamente sensíveis ao sal e que essa condição gera potenciais mecanismos relacionados ao aumento dos níveis tensionais em decorrência do aumento do volume pela retenção de líquidos no intravascular e acentuando a rigidez da parede arterial¹⁸. A redução do peptídeo natriurético cerebral, do peso corporal, do clearance de creatinina e do aumento da atividade da renina plasmática com uma dieta restrita em sal, são consistentes com a redução do volume urinário e diminuição dos níveis tensionais¹⁹. Esses achados proporcionam suporte para a hipótese de que uma persistente retenção de fluido contribui para a resistência ao tratamento anti-hipertensivo e que persevera, a despeito do uso de diuréticos tiazídicos. Um estudo observacional, avaliou a restrição do sal na dieta relacionando-o com os níveis de pressão arterial, para investigar o papel da sensibilidade ao sal no desenvolvimento da Hipertensão Arterial Resistente. Ainda que a população estudada tenha sido de pequeno número, com apenas 12 pacientes, demonstrou que uma dieta com alta ingestão de sal, contribui para o desenvolvimento da Hipertensão Arterial Resistente²⁰.

Dados produzidos por um estudo que envolveu mais de 10 mil participantes, provenientes de 32 países, demonstraram que a relação entre pressão arterial e idade era mais forte nos indivíduos com maior variação do consumo de sal (entre 0,12 a 14 g/ dia), de tal modo que, para aqueles com idade entre 25 e 55 anos, havia um incremento de 0,9 mmHg para cada 0,6 g de sal ingerido. Apesar dessa evidência, o INTERSALT não conseguiu demonstrar a mesma relação entre pressão arterial e consumo de sal naqueles indivíduos que ingeriam entre 6 e 14 g de sal/dia. Ainda com base nos dados do referido estudo, os autores constataram que tão ou mais importante que a verificação de que consumos maiores de sal se associavam a níveis mais elevados de pressão arterial foi a constatação de que quanto maior a ingestão

de sal, mais elevados os níveis de pressão arterial com o aumento da idade. A curva do aumento na pressão arterial com a idade foi mais acentuada nas localidades onde a ingestão de sal era maior, e a pressão arterial simplesmente não aumentou com maiores idades nas populações em que o consumo de sal é muito baixo, como é o caso dos índios yanomamis no Brasil e outras populações remotas¹⁴. Por outro lado, nos grupos de pacientes mais jovens tem sido sugerido resposta menor dos níveis pressóricos a redução do consumo de sódio quando comparado ao grupo de idosos. He & MacGregor (2004)²¹ constataram que ao contrário dos normotensos, os idosos hipertensos responderam com descidas francas da pressão arterial à restrição de sódio, e que a magnitude da variação tensional foi menos significativa nas populações mais jovens (entre os 40 e os 60 anos). Acredita-se que isso ocorra porque os indivíduos mais idosos possivelmente apresentem outras comorbidades, o que os leva a procurar mais os serviços de saúde, facilitando o diagnóstico da Hipertensão Arterial Sistêmica e dos seus fatores de risco, além de que dados de estudos revelaram que indivíduos com mais idade apresentaram maiores percentuais de reconhecimento da doença e adesão a terapêutica^{22,23}. Outro estudo demonstrou que mudanças no estilo de vida de idosos produziram benefícios satisfatórios na redução dos níveis de pressão arterial, a referida investigação incluiu 875 idosos hipertensos em monoterapia, estes pacientes foram randomizados para restrição na ingestão de sódio e/ou redução de peso em obesos, ou tratamento habitual. Após 3 meses era tentada a retirada do anti-hipertensivo. Em 29 meses de seguimento, 44% dos pacientes do grupo de redução de sódio e peso, 37% do grupo de redução de peso e 34% do grupo de redução de sódio não apresentaram hipertensão ou necessidade de reintrodução de medicamento, contra 26% do grupo-controle ($p < 0,001$)²⁴.

Alguns estudos já evidenciaram que indivíduos não caucasianos têm uma maior sensibilidade ao sódio quando comparados aos caucasianos²⁵. As diferenças genéticas responsáveis por estas diversas respostas do organismo ainda não são bem conhecidas em humanos. Moffa e Sanches (2001)²⁶ afirmam que os não caucasianos tendem a apresentar atividade de renina plasmática mais baixa e que estes pacientes podem ter maiores volumes intravasculares. Estudos demonstram que a hipertensão nos pacientes não caucasianos possui prevalência maior, pior evolução e complicações mais graves e frequentes. Este aspecto talvez tenha

correlação com o nível socioeconômico deste grupo de pacientes, não raramente pertencentes a classes sociais menos favorecidas²⁷.

As alterações vasculares são universais e comprometem todos os leitos arteriais, principalmente o cérebro, coração, rins e as grandes vasos do leito vascular sistêmico. A Hipertensão Arterial Resistente está associada ao grau mais avançado de disfunção vascular, avaliada pela vasodilatação dependente do endotélio e por biomarcadores séricos, alterações estas que podem justificar a ausência de descenso noturno e maior pressão de pulso durante a monitorização ambulatorial da pressão arterial²⁸.

O sistema nervoso é precocemente comprometido no processo hipertensivo, e as anormalidades microvasculares da retina são um espelho daquilo que está ocorrendo no cérebro (micro aneurismas, hemorragias, exsudatos duros e moles e cruzamento arteriovenosos patológicos) e, frequentemente, em outros segmentos arteriais. A HAR não controlada pode levar a pequenos aneurismas cerebrais que, ao ocorrer a sua ruptura, levam a hemorragias subaracnóides ou intracerebrais de grande magnitude²⁹. Os infartos lacunares são pequenos, em geral inferiores a 2,0 cm de diâmetro, resultantes da obstrução de pequenos vasos perfurantes, podendo ser responsáveis por um quadro de demência progressiva.

O coração sofre também continuada agressão nos pacientes portadores de Hipertensão Arterial resistente e que sempre culmina com a instalação de uma cardiopatia. A lesão inicial no coração é a hipertrofia ventricular esquerda, causando disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Caso a sobrecarga determinada pelos níveis tensionais persista, a disfunção sistólica também se instala e a insuficiência cardíaca acaba sendo a via final comum destes pacientes. No Brasil a prevalência da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão arterial resistente, diagnosticada pelo ecocardiograma transtorácico foi de 83,3%³⁰. A hipertrofia ventricular esquerda pode também ser diagnosticada pelo eletrocardiograma de superfície, considerando as alterações observadas no traçado, tanto no QRS, como no segmento ST e na onda T. Quando detectada, é considerada como um importante fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular,

acrescentando uma chance de 1,5 vezes maior de desfechos cardiovasculares, para os indivíduos portadores desta alteração³¹.

As alterações renais costumam ser precoces e estão associadas aos distúrbios hemodinâmicos secundários e a perda glomerular, que determinam hipertrofia e hiperfiltração dos nefrons residuais normais. Caracteriza-se por arterioesclerose, hialinose, lesão túbulo-intersticial e a glomerulose segmentar. A hiperplasia mioíntimal e a necrose fibrinóide, são descritos como comemorativos da lesão provocada pela hipertensão maligna³². Nesses pacientes, alcançar e manter os níveis pressóricos diminuídos e dentro de um controle adequado, e dentro de valores atualmente já bem estabelecidos, torna-se mais difícil e trabalhoso, sendo que a maioria deles evoluem para um quadro de insuficiência renal terminal ou dialítica.

A relação da ingestão de potássio com a Hipertensão Arterial resistente ainda não se encontra bem definida, ainda que alguns estudos investiguem a sua ação neste grupo especial de pacientes. Há relato de que nos pacientes com Hipertensão Arterial resistente com uma maior ingestão de sódio, foi observado uma excreção urinária de potássio discretamente maior quando comparada com a excreção potássio daqueles que faziam uso de uma dieta com baixa quantidade de sódio. A diferença pode ter sido devida pela *up-regulation* do sistema renina-angiotensina-aldosterona, durante uma situação de baixa ingestão de sódio. Embora uma alta ingestão de potássio possa ter contribuído para a redução da pressão arterial constatada durante uma baixa ingestão de sódio, o efeito previsto seria, como mostraram alguns ensaios clínicos de suplementação de potássio, de uma modesta redução da pressão arterial de 3.1/2.0 mmHg, quando se prescreveu uma ingestão média de potássio de 75 mmol/dia³³. Mais recentemente, o estudo PURE³⁴ mostrou, que nos pacientes que apresentavam uma baixa excreção urinária de sódio, associada a uma elevada excreção urinária de potássio, apresentaram níveis tensionais mais reduzidos, tanto da pressão arterial sistólica como da diastólica, exercendo assim um papel protetor nestes pacientes. Esses achados, ainda são insuficientes para uma conclusão definitiva sobre esta relação, e novos estudos são necessários para melhor conhecimento da participação do potássio no cenário da hipertensão arterial resistente.

4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MARTINS LC, FIGUEIREDO VN ET AL... Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J. Human Hypertens.* 2011; 25(9): 532 – 38.

FIGUEIREDO VN, YUGAR-TOLEDO IC ET AL...Vascular stiffness and endothelial dysfunction: correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*, 2012; 21(1): 31 -38.

Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation and treatment. *Circulation*, 2008; 117: 510 a 526.

Resistant Hypertension: Diagnosis, evaluation and treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51: 1403 – 19.

STACIE L. DAUGHERTY MD, DAVID POWERS, MS ET AL... Incidence and prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation* 2012; 125: 1635 – 42.

Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: Results from a randomized trial. *Hypertension* 2009 September; 54 (3): 475-481.

EGAN BM, ZHAO Y, AXON RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*, 2010; v.303, n.20, p:2043-50.

GUS I. ET AL. Prevalência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica no estado do Rio Grande do Sul. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2004; v.83, n.5, p: 424-8.

PICCINI R, VICTORA C. How well is hypertension managed in the community? A population - based survey in a Brazilian city. *Cad. Saúde Pública*, 1997; v.13, n.4, p: 595-600.

YUSUF S. ET AL. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; v.104, n.22, p: 2746-53.

CALHOUN ET AL. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; v.51, n.6, p:1403-19.

SANDER GE, GILES TD. Resistant hypertension: concepts and approach to management. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2011; v.13, n.5, p: 347-55

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2012; v.99, n.1, p:576-585.

Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24 hours urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Br Med J*, 1988; v. 297, p. 319–328.

MIDGLEY JP, MATTHEW AG, GREENWOOD CMT, LOGAN AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1996; v.275, p:1590 –1597.

LAW MR, FROST CD, WALD NJ. Analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ*. 1991; v.302, p:819–824.

Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: Results from a randomized trial. *Hypertension* 2009 September; 54 (3): 475-481.

DE LA SIERRA A, LAURROSSE M. ET AL... Abnormalities of vascular function in resistant hypertension. *Blood. Pression*. 2012; 21(2): 104-9.

BLAUSNTEIN MP, ZHANG L ET AL... How does salt retention raise blood pressure? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R 514-523.

Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: Results from a randomized trial. *Hypertension* 2009 September; 54 (3): 475-481.

HE FJ, MACGREGOR GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Human Hypertens*; v.23, p: 363-842, 2009.

ALTUN ET AL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten T study) in 2003. *J. Hypertens.*, v. 23, n.10, p :1817–23, 2005.

PSALTOPOULOU T. ET AL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int. J. Epidemiol.*, v.33, n.6, p:1345–52, 2004.

WHELTON PK, APPEL LJ, ESPELAND MA, APPLGATE WB, ETTINGER WH JR, KOSTIS JB, KUMANYIKA S, LACY CR, JOHNSON KC, FOLMAR S, CUTLER JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* v.279, p: 839-46, 1998.

WEINBERGER MH. Salt sensibility of blood pressure in humans. *Hypertension*, v.27, p:481-90, 1996.

MOFFA, P.J. ET AL.,. Hipertensão Sistêmica. In: TIERNEY JÚNIOR, Lawrence M.; MCPHEE, Stephen J.; PAPADAKIS, Maxime A. *Diagnóstico & Tratamento 2001*. São Paulo: Atheneu, Cap. 11. 2001.

LESSA I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev. Bras. Hipertens.* v.8, n.4, p: 383-92, 2001.

MUXFELDT ES, FIZSMAN R ET AL... Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertension Res.* 2008; 31(4): 607-13.

PIMENTA E, CALHOUN DA. Treatment of resistant hypertension. *J Hypertensi.* 2010; 28(11) : 2194-5.

PIMENTA E. Update on diagnosis and treatment of resistant hypertension. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2011; 5 (4): 215 – 276).

EIDE IK, TORJESEN ET AL... Low renin status in therapy-resistant : a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004; 22(11): 2217 – 26.

KASHGARIAN M. Hypertensive disease and kidney structure. *Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1995 p. 433-43.

WHELTON PK, HE J, CUTLER JA, ET AL... Effects of oral potassium on BP. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-32.

MENTE A, O'DONELL MJ... AND PURE INVESTIGATORS. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J. Med* V. 2014; 371 p: 601.

5- METODOLOGIA

5.1 - DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de corte transversal, desenvolvido com pacientes que apresentavam HAR, acompanhados em um Ambulatório de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave (DCVHG) do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, da Universidade Federal da Bahia.

5.2 - POPULAÇÃO DE ESTUDO

Participaram do estudo 51 pacientes adultos com HAR, atendidos a partir do ano de 2012, selecionados consecutivamente, que permaneceram, no período em estudo, com níveis pressóricos elevados, mesmo com o uso de 03 medicações anti-hipertensivas, sendo uma delas um diurético tiazídico, e com todos os agentes prescritos nas suas doses farmacologicamente mais efetivas e toleradas, ou, quando controlada com o uso de 04 ou mais medicações. Foram excluídos pacientes que não realizaram acompanhamento regular no ambulatório de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave, ou que não se submeteram à avaliação laboratorial recomendada, indispensável para a determinação bioquímica e urinária dos níveis de sódio, potássio e creatinina.

5.3 - COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados nos prontuários a partir de um formulário de pesquisa específico (dados demográficos, clínicos e laboratoriais), por uma equipe composta de estudantes de graduação, residentes e mestrandos. Foi utilizado ainda o questionário de Morisky¹⁵ para avaliar a adesão terapêutica. A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) foi realizada em todos os pacientes para afastar pseudo-resistência, devido ao efeito do jaleco branco. Na avaliação clínica dos pacientes obteve-se dados sobre os medicamentos em uso e fatores relacionados ao estilo de vida, como consumo de álcool e tabagismo. Foram verificadas as medidas antropométricas, que constaram de altura e peso. Todos os pacientes foram submetidos a determinação laboratorial urinária (Sumário de urina, Creatinina, Sódio, Potássio, Microalbuminúria) e plasmática (Hemograma + VHS, Glicemia de jejum e pós-prandial, Hemoglobina glicosilada, Ureia, Creatinina, Sódio, Potássio, Colesterol

total/HDL, LDL, Triglicerídeos, Ácido úrico, PCRas). Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (UFBA).

A estimativa da ingestão diária de sódio e potássio foi obtida a partir da fórmula de Kawasaki *et al* (1993)¹⁵, modificada por Tanaka (Quadro 1), que relatou um modelo para estimar a ingestão das 24 horas, através da dosagem destes íons e da creatinina urinária, e da relação entre os mesmos, realizada em uma amostra isolada da urina matinal, usando os valores medidos como substitutos para a determinação da ingestão do Na⁺ e K⁺ nas 24 horas^{14,15}, equação esta que pode ser utilizada para ambos os sexos, já validada em estudos posteriores, mesmo nos indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva²⁰.

Quadro 1. Etapas do cálculo para estimativa de ingestão diária de sódio e potássio, a partir da equação de Kawasaki, modificada por Tanaka.

- (1) $\text{PRCr (mg/dia)} = -2.04 \times \text{idade (anos)} + 14.89 \times \text{peso (kg)} + 16.14 \times \text{altura (cm)} - 2244.45$
- (2) $24\text{HUNaV (or } 24\text{HUKV)}/\text{PRCr} \leftrightarrow \text{SUNa (or SUK)}/\text{SUCr}$.
- (3) Estimativa do 24HUNaV (mEq/dia) = $21.98 \times \text{XNa}^{0.392}$
- (4) Estimativa 24HUKV (mEq/dia) = $7.59 \times \text{XK}^{0.431}$

PRCr = valor predito da creatinina em 24 horas; SUCr = creatinina urinária. SUNa = sódio da amostra Casual; SUK = potássio da amostra casual; 24HUNaV = estimativa do sódio urinário em 24 horas; 24HUKV = estimativa do potássio urinário em 24 horas.

A escolha da estimativa de ingestão do sódio e potássio a partir dos valores obtidos da excreção urinária levou em consideração que em pacientes normais, mais de 95% do sódio ingerido é excretado na urina, e que a avaliação dietética apresenta muitos problemas operacionais, razão pela qual, a excreção urinária de 24h vem sendo utilizada como um marcador do consumo diário de sódio⁷. Adotou-se como ponte de corte para ingestão elevada de sódio, a excreção urinária de 24 horas, de 4,0 gramas ou mais, com base nos dados de um estudo publicado recentemente, que demonstrou que a ingestão elevada de sódio ($\geq 4,0$ g) está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e morte em populações hipertensas²³.

Além disso, um estudo realizado no Brasil demonstrou que em nenhuma região brasileira a disponibilidade domiciliar de sódio foi inferior a 4g/ dia, ou a sua correspondência em 10g de cloreto de sódio/dia³⁶. Com relação a estimativa da

ingestão diária de potássio convencionou-se utilizar a medida do tercil (\leq 1º tercil e $>$ 1º tercil). Sendo o 1º tercil equivalente a 4,2g/dia (107,7 mmol/dia).

5.4 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os procedimentos de análise incluíram análise descritiva univariada e bivariada, análise estratificada e regressão logística. As associações foram estimadas através do Odds Ratio (OR), e as inferências estatísticas foram baseadas em intervalos de confiança de 95% (IC95%).

A variável dependente foi hipertensão resistente e não controlada. Foram considerados casos, os pacientes cujos níveis pressóricos estivessem elevados (PAS $>$ 130 e/ou PAD $>$ 90) com uso de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos, sendo um deles o diurético. A estimativa da ingestão diária de sódio foi a variável independente principal, adotando-se como critérios de definição de exposição um consumo \geq 173 mmol (equivalente ao consumo de 4 g de sódio/dia). A comparação de médias entre os grupos foi feita pelo teste t de Student para amostras independentes. As co-variáveis estudadas foram: idade, sexo, ingestão de potássio, IMC, uréia, creatinina, glicemia, colesterol total, triglicérides, número de medicamentos anti-hipertensivos.

Foram selecionadas como potenciais variáveis modificadoras de efeito aquelas que, na análise estratificada, potencializassem a associação principal e indicassem heterogeneidade do efeito através do teste de homogeneidade pelo método de Mantel Haenszel ($\alpha = 0,05$)³³. E como potenciais variáveis confundidoras da associação entre hipertensão resistente não controlada e ingestão de sódio, aquelas que, além de estarem simultaneamente associadas à exposição e ao desfecho, e não pertencerem ao caminho causal sob investigação^{16,33} e que determinassem desvios da medida de associação para a RP ajustada em 10% ou mais em relação à RP bruta. Dessa forma, na análise estratificada, selecionaram-se potenciais variáveis confundidoras e modificadoras de efeito a serem incluídos na modelagem.

Utilizou-se a estratégia de modelagem *backward* na análise de regressão logística, considerando-se confundidoras as variáveis que, quando retiradas do modelo, ocasionaram uma diferença nas medidas pontuais das associações $\geq 10\%$. O teste da razão de verossimilhança foi utilizado como critério para avaliar interação ($\alpha = 0,05$)¹⁶. Procedeu-se, ainda, à realização do diagnóstico do modelo, com utilização do teste de bondade de ajustamento e cálculo dos resíduos de Pearson. Para as análises, foram utilizados os softwares Microsoft Office Excel 2010 e o SPSS (versão 20.0).

5.5 - ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Ana Nery sob o número 138.371 no dia 05/11/2012 (anexo). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

6 - RESULTADOS

Durante o período de setembro de 2014 a janeiro de 2017, foram avaliados 51 pacientes. Observou-se predomínio de pacientes: do sexo feminino (56,9%), na faixa etária entre 40 e 65 anos de idade (54,9%), obesos (49,0%), com estimativa de ingestão diária de potássio acima de 4,2 gramas (64,7%), com clearance de creatinina $> 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (86,1%), com glicemia $> 100 \text{ mg/dl}$ (65,2%), com colesterol total $< 200 \text{ mg/dl}$ (82,2%) e com triglicérides $< 150 \text{ mg/dl}$ (68,2%) (Tabela 1).

Tabela 1. Características sócio-demográficas, relativas à saúde dos pacientes atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave, Salvador-Ba.

Características	N	(%)
Sexo		
Masculino	22	43,1
Feminino	29	56,9
Idade*		
40 a 65	28	54,9
> 65	23	45,1
Índice de massa corpórea**		
< 25	10	19,6
25 – 29.9	16	31,4
≥ 30	25	49,0
Estimativa ingestão diária de potássio***		
≤ 4,2 (1º tercil)	18	35,3
> 4,2 (2º e 3º tercil)	33	64,7
Estimativa ingestão diária de sódio***		
< 4,0	22	43,1
≥ 4,0	29	56,9
Glicemia****		
≤ 100	16	34,8
> 100	30	65,2
Colesterol total****		
< 200	37	82,2
≥ 200	8	17,8
Triglicerídeos****		
< 150	30	68,2
≥ 150	14	31,8
Clarence de creatinina*****		
Insuficiência renal leve (≤89)	5	13,9
Ausência de lesão renal (>89)	31	86,1

*anos; ** kg/m²; *** gramas; ****mg/dl;***** ml/min/1,73m², equação utilizada no cálculo CKD-EPI – TFG (ml/min/1,73 m²)=141 x min (Cr/k,^α) x max (Cr/k,1)1,209 x 0,993^{idade} x 1,018 [Mulher] x 1,159 [Afroamericano] Sendo: TFG: Taxa de Filtração Glomerular; Cr: Creatinina sérica; α : - 0,329 para mulheres e - 0,411 para homens; min: mínimo de creatinina sérica ou 1; máx: máximo de creatinina sérica ou 1

Observou-se que a prevalência de hipertensão arterial resistente e não controlada na população estudada foi 75,6% e que o consumo de sódio diário estimado a partir da excreção urinária de 24 horas foi elevado (56,9%). Verificou-se que nos pacientes que apresentaram maior ingestão diária de sódio, a prevalência de HAR não controlada foi maior (85,7%) do que a observada no grupo de menor ingestão (65,8%), sendo que essa diferença não foi estatisticamente significativa. Não

foram encontradas diferenças significativas na prevalência dos diferentes estágios de pressão arterial (PA), de acordo com o consumo de sódio diário estimado. Com relação a pressão sistólica, constatou-se maior ocorrência de níveis pressóricos < 130 mmHg nos indivíduos com ingestão menor de sódio, enquanto que maiores prevalências dos níveis pressóricos \geq 130 mmHg ocorreu no grupo de maior ingestão ($p=0,65$). Já para a pressão diastólica não foi identificada tendência de aumento da prevalência de maiores níveis pressóricos com a maior ingestão de sódio (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de hipertensão resistente e não controlada e de estágios de pressão arterial de acordo com a ingestão diária de sódio em pacientes atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave, Salvador-Ba.

VARIÁVEIS	N	(%)	INGESTÃO DIÁRIA DE SÓDIO		P valor
			Abaixo de 4,0 g* n=22 (43,1%)	Maior ou igual a 4,0 g* n= 29 (56,9%)	
			(%)	%	
Hipertensão arterial resistente e não controlada	39	76,5	65,8	85,7	0,12
Pressão Arterial Sistólica (mm/hg)					
< 130	12	23,5	31,8	17,2	
130 a 139	10	19,6	13,6	24,1	
140 a 159	15	29,4	27,3	31,0	
> 160	14	27,5	27,3	27,6	0,65
Pressão Arterial Diastólica (mm/hg)					
< 85	26	51,0	50,0	53,6	
85 a 89	7	13,7	13,6	14,3	
90 a 99	6	11,8	9,1	14,3	
\geq 100	11	21,6	27,3	17,9	0,93

*g =gramas

Observou-se que, os pacientes com maior ingestão de sódio diferiram significativamente dos que apresentaram menor ingestão de sódio, somente em relação a ingestão de potássio. Ressalta-se que, dentre as variáveis investigadas o sexo, idade, índice de massa corpórea também apresentaram diferenças percentuais expressivas entre os grupos. O grupo de pacientes com maior ingestão de sódio era composto por uma proporção maior do sexo feminino (62,1% se comparado ao grupo de pacientes com menor ingestão de sódio (50,0%)), de indivíduos na faixa etária acima de 65 anos (54,5% em relação ao grupo com menor ingestão de sódio (37,9%)), com IMC acima de 25 kg/m², com ingestão de potássio abaixo do primeiro tercil

(79,3% se comparado ao grupo de menor ingestão (45,5%)). Constatou-se ainda, que as médias das pressões sistólica e diastólica no grupo de pacientes com maior ingestão de sódio, não diferiu significativamente daquelas observadas no grupo com menor ingestão de sódio (Tabela 3).

Tabela 3. Características da população do estudo segundo as categorias de ingestão diária de sódio em pacientes atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave, Salvador-Ba.

CARACTERÍSTICAS	N	INGESTÃO DIÁRIA DE SÓDIO		P valor
		Abaixo de 4,0 g* n=22 (43,1%) (%)	Maior ou igual a 4,0 g* n= 29 (56,9%) (%)	
Sexo				
Masculino	22	50,0	37,9	0,41
Feminino	29	50,0	62,1	
Idade (anos)				
40 a 65	28	62,1	45,5	0,24
> 65	23	37,9	54,5	
Índice de massa corporea (kg/m ²)				
< 25	10	27,3	13,8	0,39
25 – 29.9	16	22,7	37,9	
≥ 30	25	50,0	48,3	
Estimativa ingestão diária de potássio (gramas)				
≤ 4,2 (1º tercil)	18	45,5	79,3	0,01
> 4,2 (2º e 3º tercil)	33	54,5	20,7	
Clearance de creatinina**				
≤89 (Insuf. renal leve)	5	18,2	7,1	0,35
> 89 (Ausência de lesão renal)	31	82,8	92,9	
Glicemia (mg/dl)				
≤ 100	16	38,1	32,0	0,76
> 100	30	61,9	68,0	
Colesterol total (mg/dl)				
< 200	37	75,0	88,0	0,26
≥ 200	8	25,0	12,0	
Triglicerídeos (mg/dl)				
< 150	30	70,0	66,7	0,81
≥ 150	14	30,0	33,3	
<u>PAS (mmHg) (média/dp)</u>		143,09 (28,94)	145,52 (37,52)	0,80
<u>PAD (mmHg) (média/dp)</u>		87,27 (13,76)	85,69 (16,12)	0,72

*g =gramas; ** ml/min/1,73m², equação utilizada no cálculo CKD-EPI – TFG (ml/min/1,73 m²)=141 x min (Cr/k)^α x max (Cr/k,1)1,209 x 0,993^{idade} x 1,018 [Mulher] x 1,159 [Afroamericano] Sendo: TFG: Taxa de Filtração Glomerular; Cr: Creatinina sérica; α : - 0,329 para mulheres e - 0,411 para homens; min: mínimo de creatinina sérica ou 1; máx: máximo de creatinina sérica ou 1

Nos resultados da análise estratificada, as covariáveis ingestão de potássio, idade e etnia foram identificadas como potencialmente modificadoras do efeito da associação entre maior ingestão de sódio, e a presença da hipertensão resistente e não controlada. Verificou-se que a maior ingestão de sódio esteve associada significativamente à HARNC apenas no grupo de pacientes com maior ingestão de potássio (OR=8,27; 95%IC: 1,12 - 61,16), mesmo após ajuste para creatinina urinária e IMC. Verificou-se que nos pacientes na faixa etária entre 40 e 65 anos, a hipertensão resistente e não controlada foi associada significativamente a maior ingestão de sódio (OR=14,91; IC95%1,37- 162,07). Por outro lado, entre os pacientes na faixa etária acima de 65 anos, essa associação não se manteve. Com relação a etnia, constatou-se que nos pacientes caucasianos a maior ingestão de sódio associou-se significativamente a HARNC (OR=23,17; IC95%1,23-147,85), no entanto, entre os não caucasianos a associação foi inversa e não estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4. Relação entre hipertensão arterial resistente e a ingestão de sódio, estratificada por ingestão de potássio, idade e etnia.

COVARIÁVEIS	ASSOCIAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E A INGESTÃO DE SÓDIO ELEVADA		P valor
	OR bruto (IC a 95%)	OR ajustado (IC a 95%)	
Estimativa ingestão diária de potássio (gramas)			
≤ 4,2 (1º tercil)	1,00 (0,07 – 13,86)	1,14 (0,08 – 16,94) ^a	0,93
> 4,2 (2º e 3ºtercil)	6,33 (1,14 – 13,99)	8,27 (1,12 – 61,16) ^a	0,03
Idade (anos)			
40 a 65	7,50 (1,28 – 40,09)	14,91 (1,37 – 162,07) ^b	0,02
> 65	0,88 (0,04 – 14,99)	0,74 (0,06 – 17,10) ^b	0,85
Etnia			
Não-caucasianos	0,43 (0,04 – 4,81)	0,52 (0,08 – 8,38) ^b	0,64
Caucasianos	13,20 (1,23 – 140,67)	23,17 (1,23 – 147,85) ^b	0,03

^aOR ajustado por creatinina urinária e Imc

^bOR ajustado por sexo e Imc

Verificou-se que a ingestão de potássio elevada apresenta associação negativa (efeito protetor) com a hipertensão resistente não controlada, sendo que esta associação foi no limiar da significância estatística para os pacientes que apresentaram ingestão diária de sódio menor que 4 g (OR = 0,05; IC 95% 0,01 - 1,00), mas para aqueles cuja ingestão do sódio foi igual ou superior a 4 g não foi significativa a associação (Tabela 5).

Tabela 5. Relação entre hipertensão resistente e a ingestão de potássio, estratificada por ingestão de sódio.

COVARIÁVEIS	ASSOCIAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE COM A INGESTÃO DE POTÁSSIO		P valor
	OR bruto (IC a 95%)	OR ajustado (IC a 95%)	
Estimativa da ingestão diária de sódio (gramas)			
< 4,0	0,20 (0,02 – 1,42)	0,05 (0,01 – 1,00) ^a	0,05
≥ 4,0	1,27 (0,10 – 14,94)	0,49 (0,03 – 9,13) ^a	0,63

^aOR ajustado por idade, peso e altura

7 - DISCUSSÃO

No presente estudo, identificou-se elevada prevalência de HAR e não controlada (75,6%) entre os pacientes com hipertensão resistente, acompanhados em um ambulatório de referência para tratamento da hipertensão grave em Salvador- Ba. A presente investigação acerca da hipertensão arterial resistente difere da maioria dos estudos publicados, os quais avaliaram a prevalência de hipertensão resistente sem, no entanto, apresentar dados da proporção dos indivíduos que além de resistentes ao tratamento, apresentaram níveis tensionais acima dos valores normais preconizados, que poderia ser considerada como hipertensão arterial refratária. A escassez de dados na literatura sobre essa questão dificulta a análise comparativa desses achados, entretanto, é possível supor que a elevada prevalência observada possa ter ocorrido pela dificuldade de reversão da hipertensão, tendo em vista que, mesmo em grupos de pacientes com adesão ao tratamento, os níveis tensionais podem se manter elevados provavelmente devido a hipertrofia arteriolar já instalada, que tende a perpetuar o aumento da resistência periférica²⁷.

Embora sejam escassos estudos sobre a prevalência da hipertensão resistente e não controlada, os dados observados no presente estudo são preocupantes na medida em que mais de 70,0% dos pacientes apresentaram níveis pressóricos elevados, mesmo fazendo uso de 03 ou mais medicações. Pode-se levantar a hipótese de que a prevalência dessa condição clínica está aumentando, já que a hipertensão resistente tem apresentado uma tendência de aumento nos últimos anos, conforme dados de um estudo desenvolvido nos Estados Unidos por Egan *et al.* (2011)⁶, o que tem despertado a preocupação de estudiosos já que diversos estudos populacionais evidenciaram a importância do controle da hipertensão arterial para a

redução da morbidade e mortalidade cardiovascular^{11,29}. Estima-se que, apenas um terço da população hipertensa tenha sua pressão arterial controlada¹¹. Tem sido observado que o desenvolvimento de modernas tecnologias em relação aos medicamentos, pouco tem contribuído para melhorar as taxas de controle da doença⁴¹. Dentre as características que predominam nos pacientes com hipertensão resistente não controlada, destaca-se a ingestão elevada de sódio^{2,35}. Inúmeros estudos apontam que a ingestão elevada de sódio na dieta comprovadamente contribui para a resistência à terapia anti-hipertensiva⁵. Nesse sentido, ressalta-se que, no presente estudo foi elevada a proporção (56,9%) dos pacientes que apresentaram o consumo diário de sódio (4,0g) acima do dobro das recomendações da OMS (2g)⁴⁰. Contudo, todos os pacientes investigados no presente estudo faziam uso de diurético, o que pode ter contribuído para a elevada proporção de indivíduos com alta excreção de sódio urinário observada. Isso pode ser explicado pelo fato do diurético ter como efeito primário diminuir a reabsorção de sódio pelos túbulos renais e, conseqüentemente aumentar a excreção desse mineral.

Os resultados deste estudo evidenciaram ainda que a ingestão de sódio igual ou superior a 4,0g, constituíram fator associado significativamente a hipertensão resistente e não controlada, em grupo de pacientes com as seguintes características: faixa etária entre 40 e 65 anos; ingestão de potássio acima de 4,2g, e etnia caucasiana. Esses achados foram observados mesmo após ajuste para possíveis fatores confundidores.

Na literatura não há registros de trabalhos que investigaram a relação entre hipertensão resistente não controlada e o consumo de sódio, contudo, as evidências produzidas com estudos que avaliaram a associação entre o consumo de sódio e a hipertensão arterial, identificaram uma consistente relação em estudos ecológicos e em estudos individuados. No nível ecológico, os autores observaram que populações ocidentais e com elevado consumo de sal, apresentaram maiores percentuais de hipertensão, enquanto as populações rurais que não faziam uso de sal de adição, apresentaram menores prevalências¹³.

As revisões sistemáticas como metanálises existentes mostram que a diminuição de sódio na dieta em pacientes hipertensos, diminui a pressão arterial sistólica de 3,7 a 7 mmHg e a diastólica de 0,9 a 2,5mmHg^{18,24}. Já em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento, não se sabe qual seria o efeito da redução do sódio na dieta. Nesse sentido, os dados do presente estudo produziram evidências de que nos indivíduos com maior ingestão de potássio (ingestão maior ou igual a 4,2g), a hipertensão resistente não controlada esteve associada significativamente a ingestão elevada de sódio (ingestão igual ou superior a 4 g), no entanto, no grupo de pacientes com baixa ingestão de potássio, a ingestão elevada de sódio não se mostrou relevante para a ocorrência de hipertensão resistente não controlada.

Esses achados são intrigantes e discordantes de evidências científicas que demonstraram um papel protetor do potássio em relação a elevação dos níveis tensionais, assim, no presente estudo, no grupo com baixa ingestão de potássio, as chances deveriam ter sido maiores de encontrar associação positiva entre ingestão de sódio e hipertensão não controlada do que no grupo com alta ingestão do potássio. Dados de um estudo realizado por Mente *et al.* (2014)²² evidenciaram que a excreção de sódio elevada, quando combinada com uma excreção de potássio baixa, associou-se significativamente a uma pressão arterial mais elevada do que no grupo de pacientes que apresentou excreção de sódio elevada, combinada a excreção de potássio elevada.

De acordo com o conhecimento científico, uma maior ingestão de potássio atenua os efeitos adversos do sódio sobre a pressão arterial e sugerem que a ingestão da proporção sódio-potássio seja cerca de 1:1, por ser considerada benéfica. Entretanto, a proporção de sódio-potássio que muitos indivíduos realmente consomem é de pelo menos 2:1, desse modo, mesmo dietas ricas em potássio podem não favorecer a redução dos níveis pressóricos se a quantidade de sódio na dieta for mais elevada do que a ingestão de potássio, o que pode justificar em parte os resultados do presente estudo. O potássio é responsável pela redução do sódio intracelular através da bomba de sódio e potássio, induzindo a queda da PA por meio do aumento da natriurese, diminuição da renina e norepinefrina e aumento de secreção de prostaglandinas.

Por outro lado, esse mecanismo explicativo ajuda a entender os resultados do presente estudo, no que tange ao efeito protetor da ingestão elevada de potássio na ocorrência da hipertensão resistente não controlada no grupo de pacientes que apresentaram menor ingestão de sódio (ingestão abaixo de 4,0 gramas). Similarmente, outros estudos apontam para a relação inversa entre a excreção estimada de potássio e a pressão arterial, inclusive para um possível efeito modulador do sódio nesta associação³⁴. Para explicar este benefício do potássio, vários mecanismos têm sido sugeridos, a exemplo da redução da atividade adrenérgica neural, diminuição dos níveis da renina plasmática⁸, inibição da formação de radicais livres²¹ e aumento da atividade da enzima Na^+/K^+ -ATPase, aumentando a captação celular do potássio e reduzindo o sódio intracelular⁹.

Outro achado discordante das evidências científicas é que a elevada ingestão de sódio se associou significativamente à hipertensão resistente e não controlada apenas entre os caucasianos. Quanto a essa questão, alguns estudos já evidenciaram que indivíduos não caucasianos têm uma maior sensibilidade ao sódio quando comparados a indivíduos de cor branca³⁸. As diferenças genéticas responsáveis por estas diferentes respostas do organismo ainda não são bem conhecidas em humanos. Moffa e Sanches (2001)²⁵ afirmam que os não caucasianos tendem a apresentar atividade de renina plasmática mais baixa e que estes pacientes podem ter maiores volumes intravasculares. Estudos demonstram que a hipertensão no indivíduo não caucasianos possui prevalência maior, pior evolução e complicações mais graves e frequentes. Este aspecto talvez tenha correlação com o nível socioeconômico deste grupo de pacientes, não raramente, pertencentes a classes sociais menos favorecidas. Contudo, a não associação da hipertensão resistente não controlada com a elevada ingestão de sódio em não caucasianos identificada no presente estudo, podem ser justificados em parte pelo fato da população participante ser miscigenada, concordando com dados observados em estudo populacional realizado na cidade de Salvador que identificou razões de prevalências da hipertensão arterial entre negros e brancos menores do que em outras localidades do Brasil, refletindo a forte miscigenação racial da população¹⁹.

A idade constituiu uma variável que modificou a associação entre hipertensão resistente e não controlada e a elevada ingestão de sódio (> 4g/dia), sendo que essa associação só foi positiva e estatisticamente significativa nos pacientes mais jovens (40 a 65 anos), contrariamente ao que foi identificado no grupo de idosos. Esse achado é divergente do conhecimento de que os idosos são mais propensos ao desenvolvimento de HAS devido as alterações próprias do envelhecimento e por serem mais sensíveis a aumentos na ingestão de sódio. Desse modo, era de se esperar que nos idosos a associação entre elevada ingestão de sódio fosse mais forte do que em pacientes mais jovens. No entanto, de acordo com a literatura específica a elevada variação na ingestão de sódio parece exercer papel mais preponderante nos níveis pressóricos do que o aumento na idade ou elevadas quantidades de ingestão de sódio. Um estudo que envolveu mais de 10 mil participantes, provenientes de 32 países, demonstrou que a relação entre pressão arterial e idade era mais forte nos indivíduos que apresentavam maior variação do consumo diário de sal (entre 0,12 a 14 g/ dia). Ainda com base nos dados do referido estudo, ficou evidente que a curva do aumento na pressão arterial com a idade foi mais acentuada nas localidades onde a ingestão de sal era maior, e a pressão arterial simplesmente não aumentou com maiores idades nas populações em que o consumo de sal era muito baixo, como foi o caso dos índios yanomamis no Brasil e de outras populações remotas¹³. Outro aspecto relevante que pode ajudar a entender os resultados do presente estudo é que nos pacientes mais jovens tem sido sugerido resposta menor dos níveis pressóricos a redução do consumo de sódio quando comparado ao grupo de idosos. He & MacGregor (2004)¹² constataram que ao contrário dos normotensos, os idosos hipertensos responderam com descidas francas da PA à restrição de sódio e que a magnitude da variação tensional foi menos significativa nas populações mais jovens (entre os 40 e os 60 anos). Acredita-se que isso ocorra porque os indivíduos mais idosos possivelmente apresentem outras comorbidades, o que os leva a procurar mais os serviços de saúde, facilitando o diagnóstico da HAS e dos seus fatores de risco, além de que dados de estudos revelaram que indivíduos com mais idade apresentaram maiores percentuais de reconhecimento da doença e adesão a terapêutica^{1,31}. Outro estudo demonstrou que mudanças no estilo de vida de idosos produziram benefícios satisfatórios na redução dos níveis de pressão arterial, a referida investigação incluiu 875 idosos hipertensos em monoterapia, que foram

randomizados para restrição na ingestão de sódio e/ou redução de peso em obesos, ou tratamento habitual. Após 3 meses era tentada a retirada do anti-hipertensivo. Em 29 meses de seguimento, 44% dos pacientes do grupo de redução de sódio e peso, 37% do grupo de redução de peso e 34% do grupo de redução de sódio não apresentaram hipertensão ou necessidade de reintrodução de medicamento, contra 26% do grupo-controle ($p < 0,001$)³⁹.

Os fatores que poderiam explicar o baixo controle dos níveis pressóricos em pacientes com hipertensão resistente ainda não estão completamente elucidados. Portanto, é essencial que estudos posteriores explorem esses fatores para subsidiar estratégias efetivas e melhorar o controle dessa doença no mundo. Inúmeros estudos demonstraram experiências exitosas envolvendo educação em saúde na redução de níveis pressóricos em pacientes hipertensos^{26,32}, desde que criem oportunidades para os pacientes entenderem melhor a sua doença e o regime terapêutico, assim como a evolução da doença crônica e as suas complicações. Essas estratégias influenciam não só na adesão ao regime terapêutico proposto pelo profissional, mas também melhora o controle e a gestão da doença, podendo também afetar, a longo prazo, a prevalência de condições resultantes da hipertensão não controlada, tais como o IAM e o AVC³².

7.1 - LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações deste estudo é a utilização de amostra por conveniência, a participação de apenas 51 pacientes. Além disso, outro fator importante a ser avaliado e que pode ter confundido os resultados é a sensibilidade ao sódio, com alguns indivíduos excretando maiores quantidades de sódio sem um aumento na pressão arterial e outros não³. A resposta fisiológica a um aumento na ingestão de sódio, resultaria na redução da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e um aumento na liberação do peptídeo natriurético atrial, sendo que cada um desses sistemas interage com outros sistemas e entre si, além de atuarem, também, na redução da atividade simpática direcionada para os rins. Outro possível viés que pode ter confundido os resultados é que todos os pacientes faziam uso de algum tipo de

diurético, embora, sabidamente todos aumentam a excreção de sódio, existem diferenciais de excreção de sódio em função do tipo de diurético e da dose utilizada.

8 - CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a hipertensão arterial resistente e não controlada constitui um problema de elevada magnitude nos pacientes acompanhados no ambulatório de referência para hipertensão arterial em Salvador. Essa realidade não deve ser distinta de outros serviços públicos com clientela semelhante à investigada. Os dados, aqui apresentados, corroboram com a hipótese inicialmente formulada de que a ocorrência da hipertensão resistente e não controlada está associada a uma maior ingestão de sódio. Ressalta-se que nessa amostra foi elevada a proporção de pacientes que apresentaram alta ingestão de sódio (acima de 4 g) e que a alta ingestão esteve associada à hipertensão resistente e não controlada em alguns subgrupos estudados, sendo os grupos mais vulneráveis os pacientes com alta ingestão de potássio (acima de 4,2g); com idade entre 40 e 65 anos e nos que eram caucasianos. Contudo, novas investigações são necessárias envolvendo um número maior de pacientes que possibilite examinar o papel que exerce o sódio, o potássio e demais fatores de risco na hipertensão resistente e não controlada, tendo em vista que os resultados do presente estudo sugerem uma relação distinta entre o sódio, potássio e a hipertensão resistente e não controlada, daquela observada em estudos que investigaram essas associações com a hipertensão arterial.

9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O *et al.* Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten T study) in 2003. *J. Hypertens.*, v. 23, n.10, p :1817–23, 2005.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. v.51, n.6, p:1403-19, 2008.
3. Cowley AW. Genetic and nongenetic determinants of salt sensibility and blood pressure. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.6 (Suppl), p:587S-93S, 1997.
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi, FA, Margolis KL, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*; v.125, n.13, p:1635-42, 2012.
5. Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.99, n.1, p:576-585, 2012.
6. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*, v.303, n.20, p:2043-50, 2010.
7. Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II Analysis of observational data within populations. *BMJ*, v.302, p:815-8, 1991.
8. Fujita T.; Katsuyuki A. Hemodynamic and endocrine changes associated with potassium supplementation in sodium-loaded hypertensives. *Hypertension*. v.6, n.2, p:184-92, 1984.
9. Gennari FJ. Hypocalcemia. *N Engl J Med.*, v.339, n.7, p:451-8, 1998.
10. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. ASCOT Investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*, v. 29, n.10, p:2004–13, 2011.
11. Gus I. Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M *et al.* Prevalência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica no estado do Rio Grande do Sul. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.83, n.5, p: 424-8, 2004.
12. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Human Hypertens*; v.23, p: 363-842, 2009.
13. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24 hours urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Br Med J*, v. 297, p. 319–328, 1988.
14. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 H urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v.20, p: 7-14, 1993.
15. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. Estimation of 24-hour urinary sodium and potassium excretion from predicted value of 24-hour urinary creatinine excretion and

fractional urine sodium/creatinine and potassium creatinineration. In: Seventh Symposium on Salt. Elsevier Scienc Publishers B.V.: Amsterdam, v.2, p 257-262, 1993.

16.Kleinbaum DG, Kupper L, Muller K. Applied regression analysis and other multivariate methods. New York, NY: Duxbury Press; 1998.

17.Krishna K. Gaddam, MD; Mari K. Nishizaka, MD; Monique N. Pratt-Ubunama, MD; Eduardo Pimenta, MD *et al.* Association Between Resistant Hypertension, Aldosterone, and Persistent Intravascular Volume Expansion Arch. Intern. Med., v.168, n.11, June, 2008.

18.Law MR, Frost CD, Wald NJ. Analysis of data from trials of salt reduction. BMJ. v.302, p:819–824, 1991.

19.Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. Rev. Bras. Hipertens. v.8, n.4, p: 383-92, 2001.

20.Martin J. *et al.* Urinary Sodium and Potassium Excretion and Risk of Cardiovascular Events. JAMA, v. 306, n. 20, November, 2011.

21.McCabe RD, Michael AB, Kumud S, David BY. Potassium inhibits free radicals formation. Hypertension. v.24, n.1, p:77-82, 1994.

22.Mente, A, O'Donnell, MJ, Rangarajan, S..., and PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med.*, v. **371** p: 601–611, 2014.

23.Mente A *et al.* Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: A pooled analysis of data from four studies. Lancet, v.388, n.10043, p: 465-475, 2016.

24.Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, v.275, p:1590 –1597, 1996.

25.Moffa, P.J. *et al.*,. Hipertensão Sistêmica. In: TIERNEY JÚNIOR, Lawrence M.; MCPHEE, Stephen J.; PAPADAKIS, Maxime A. Diagnóstico & Tratamento 2001. São Paulo: Atheneu, Cap. 11. 2001.

26.Oliveira T. *et al.* Eficácia da educação em saúde no tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial. Acta Paulista de Enfermagem., v.26, n.2, p:179-184, 2013.

27.Oliveira-Filho AD. *et al.* Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. Arq Bras Cardiol. v.99, n.1, p:649-58, 2012.

28.Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. Hypertension.; v.57, n.6, p:1076-80, 2011.

29.Piccini R, Victora C. How well is hypertension managed in the community? A population - based survey in a Brazilian city. Cad. Saúde Pública, v.13, n.4, p: 595-600, 1997.

30.Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta Analysis. PLoS, v.7, n.10, p: e48255, 2012.

31. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D *et al.* Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int. J. Epidemiol.*, v.33, n.6, p:1345–52, 2004.
32. *Ribeiro CD, Resqueti CD, Lima CD, Dias CD, Glynn CD et al.* Educational interventions for improving control of blood pressure in patients with hypertension: a systematic review protocol. *BMJ open*, v. 5, n. 3, p: 1-5, 2015.
33. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998.
34. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.*, v. 344, p:3-10. 2001;
35. Sander GE, Giles TD. Resistant hypertension: concepts and approach to management. *Curr. Hypertens. Rep.*, v.13, n.5, p:347-55, 2011.
36. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Ferreira SRG, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2002-2003. *Rev Saúde Públ.*, v. 43, n. 2, p:219-25. 2009.
37. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H *et al.* A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *Journal of Human Hypertension* v.16, p:97-103, 2002.
38. Weinberger MH. Salt sensibility of blood pressure in humans. *Hypertension*, v.27, p:481-90, 1996.
39. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr *et al.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *JAMA* v.279, p: 83946, 1998.
40. World Health Organization. WHO Forum on Reducing Salt Intake in Populations. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5-7 October 2006, Paris; 2006.
41. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. v.104, n.22, p: 2746-53, 2001.

10 - ANEXO – I

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Clínica e Metabólica na Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente

Pesquisador: Roque Aras Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08501212.8.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 138.371

Data da Relatoria: 05/11/2012

Apresentação do Projeto:

A hipertensão resistente é um subgrupo ainda pouco estudado. Assim, visto a gravidade da situação e grande quantidade de comorbidades que essa patologia acarreta, faz-se necessário um estudo mais detalhado das características clínicas e metabólicas desses pacientes. Trata-se portanto de um estudo de corte transversal sem qualquer intervenção.

esclarecer mais os mecanismos dessa doença.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os perfis clínicos e laboratoriais de pacientes ambulatoriais com hipertensão arterial refratária

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco inerente a pesquisa. Os pacientes terão seus dados coletados através de questionário e avaliação médica de rotina além de dados de prontuários

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Riscos mínimos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento livre esclarecido está adequado após modificações.

Há esclarecimento sobre os exames aos quais os pacientes serão submetidos.

Recomendações:

[Handwritten signature]
 ...
 ...
 ...

Endereço: Rua Saldanha Maranhão, s/nº
 Bairro: Caixa D'Água CEP: 40.323-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3342-2505 Fax: (71)3117-1972 E-mail: armerio@terra.com.br

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SALVADOR, 05 de Novembro de 2012

Assinado por:
ÂRMÊNIO COSTA GUIMARÃES
(Coordenador)