



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

ANA LENISE FERREIRA FAVARETTO

Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica Segundo Diretriz Americana:
implicações na prevalência de hipertensão e eventos cardiovasculares na coorte ELSA-Brasil

Porto Alegre

2024

ANA LENISE FERREIRA FAVARETTO

Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica Segundo Diretriz Americana:
implicações na prevalência de hipertensão e eventos cardiovasculares na coorte ELSA-Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Cardiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Favaretto, Ana Lenise Ferreira

Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica Segundo Diretriz Americana: implicações na prevalência de hipertensão e eventos cardiovasculares na coorte ELSA-Brasil / Ana Lenise Ferreira Favaretto. -- 2024. 58 f.

Orientadora: Leila Beltrami Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. hipertensão . 2. diagnóstico. 3. prevalência. 4. incidência. 5. eventos cardiovasculares. I. Moreira, Leila Beltrami, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ANA LENISE FERREIRA FAVARETTO

Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica Segundo Diretriz Americana:
implicações na prevalência de hipertensão e eventos cardiovasculares na coorte ELSA-Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Cardiologia.

Aprovado em: 27 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Sandra Cristina Pereira da Costa Fuchs
PPG Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - UFRGS

Prof. Dra. Rita Mattiello
PPG Epidemiologia - UFRGS

Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis
PPG Epidemiologia - UFRGS

Prof. Dr. Mário Wiehe
Cardiologista - PUCRS

*Dedico esta Tese aos homens da minha vida
(Humberto, Frederico e Francesco)
pela compreensão ao meu afastamento,
apoio e estímulo para atingir meu objetivo.*

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Leila Beltrami Moreira por seus incansáveis ensinamentos e correções, por sua dedicação e carinho durante este período que, mesmo à distância, estávamos tão próximas independentemente do local.

Aos professores Dra. Sandra Cristina Fuchs e Dr. Flavio Dani Fuchs pela oportunidade de participar do ensaio clínico e discussão de artigos do ambulatório de Hipertensão que enriqueceu meus conhecimentos sobre o tema desta tese.

Aos professores do PPG de Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pelos ensinamentos.

Aos colegas de curso que muito me ensinaram com nossas discussões e trocas virtuais.

À Equipe do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto-Brasil pela disponibilização dos dados

Aos meus coautores dos artigos científicos gerados pela minha tese por seus comentários e revisões.

Aos professores Dra. Maria Inês Schmidt e Dr. Bruce Bartolini Duncan pela contribuição a minha formação como acadêmica, como mestranda e como doutoranda.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio.

RESUMO

Esta tese tem os objetivos de estimar o incremento na prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) de acordo com o limiar de 130/80mmHg proposto pelas Diretrizes Americanas e o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com pressão arterial (PA) entre 130 e 139mmHg de sistólica e/ou 80 a 89mmHg de diastólica. Realizou-se um estudo de coorte que incluiu os participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), ainda em andamento. O ELSA-Brasil incluiu 15.105 servidores públicos, de ambos os sexos, com 35 a 74 anos de idade, em seis Instituições Públicas de Ensino e Pesquisa nas regiões Nordeste (Bahia), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Sul (Porto Alegre) do Brasil. Foram excluídos os participantes que planejavam deixar a instituição no próximo ano; estavam grávidas ou planejavam engravidar nos próximos 4 meses; apresentavam déficit cognitivo severo ou problemas de comunicação; e os indivíduos que moravam fora da região metropolitana. Os dados basais foram coletados entre 2008 e 2010, incluindo informações demográficas, hábitos de vida, comorbidades e foram realizadas medidas antropométricas, aferição da pressão arterial, eletrocardiograma e exames laboratoriais. Anualmente, os participantes são contatados por telefone e, a cada 3 anos, convidados a participar de nova entrevista. O primeiro seguimento presencial foi realizado entre 2012 e 2014. Para responder aos objetivos desta tese, foram incluídos nas análises 15.105 participantes. Eventos cardiovasculares incidentes foram coletados até 2013. Os participantes foram agrupados em categorias de PA: normal (PA sistólica <130mmHg e diastólica <80mmHg), alta (PA sistólica \geq 130 a <140mmHg e/ou diastólica \geq 80 a <90mmHg) e HAS (PA sistólica \geq 140mmHg ou diastólica \geq 90mmHg ou uso de anti-hipertensivos nas últimas duas semanas). A prevalência de pelo limiar \geq 130mmHg ou \geq 80mmHg elevou em cerca de 15% a prevalência de hipertensão arterial sistêmica. A incidência de eventos cardiovasculares aumentou, diretamente, com as categorias de PA, sendo o risco de eventos cardiovasculares no grupo com PA alta intermediário em relação à PA normal e HAS. Em conclusão, a redução do critério para diagnóstico de HAS resultou no aumento na prevalência de HAS na amostra. Em relação ao risco cardiovascular e comorbidades, os participantes com PA alta apresentam risco intermediário aos com PA normal e com HAS. Os achados sugerem que a redução do ponto de corte para diagnóstico de HAS para 130/80mmHg pode reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. É necessário mais tempo de seguimento para testar essa hipótese.

Palavras-chave: hipertensão; diagnóstico; prevalência; incidência; eventos cardiovasculares; pressão arterial.

ABSTRACT

This thesis aims to estimate the increase in systemic arterial hypertension (HT) prevalence according to the threshold of 130/80mmHg proposed by the American Guidelines. Additionally, it aims to assess the risk of cardiovascular events in individuals with blood pressure (BP) between 130-139 mmHg systolic and/or 80-89 mmHg diastolic. A cohort study includes participants from the ongoing Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), which is still in progress. ELSA-Brasil included 15,105 public servants of both sexes, aged 35 to 74 years, in six Public Teaching and Research Institutions in the Northeast (Bahia), Southeast (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro and São Paulo) and South (Porto Alegre) regions of Brazil. Participants were excluded if they planned to leave the institution within the next year, were pregnant or planning to become pregnant within the next four months, had severe cognitive impairment or communication problems or lived outside the metropolitan region. Baseline data were collected between 2008 and 2010, including demographic information, lifestyle habits, comorbidities, anthropometric measurements, blood pressure readings, electrocardiogram, and laboratory tests. Annually, participants are contacted by telephone and invited to participate in a new interview every three years, with the first follow-up conducted between 2012 and 2014. To answer the objectives of this thesis, analyses were conducted on 15,105 participants. Incident cardiovascular events were collected up to 2013. Participants were categorized into blood pressure (BP) groups: normal (systolic BP <130mmHg and diastolic <80mmHg), high (systolic BP \geq 130 to <140mmHg and/or diastolic \geq 80 to <90mmHg), and hypertension (systolic BP \geq 140mmHg or diastolic \geq 90mmHg or use of antihypertensive drugs in the last two weeks). The prevalence of hypertension (HT) - defined as systolic BP \geq 140 mmHg or diastolic BP \geq 90 mmHg or use of antihypertensive drugs in the last two weeks – varied based on the threshold \geq 130mmHg or \geq 80mmHg. The prevalence increased accordingly. The incidence of cardiovascular events increased progressively across the BP categories. The risk of cardiovascular events in the high BP group was intermediate, falling between the normal BP and HT groups. In conclusion, lowering the diagnostic criterion for systemic arterial hypertension (HT) resulted in an increase in its prevalence within the sample. In terms of cardiovascular risk and comorbidities, participants with high BP were at an intermediate risk compared to those with normal BP and those with HT. These findings suggest that reducing the diagnostic threshold for HT to 130/80mmHg could lower cardiovascular events incidence. However, additional follow-up time is necessary to test this hypothesis.

Keywords: hypertension; prevalence; diagnoses; incidence; cardiovascular events; blood pressure.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CV	Cardiovascular
DCH	Doença Cardíaca Hipertensiva
DCV	Doença Cardiovascular
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto - Brasil
ESPRIT	Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering Treatment in Reducing Risk of Vascular Events
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HR	Hazard Ratio
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
JHS	Jackson Heart Study
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NCD-RisC	Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica

PAS	Pressão Arterial Sistólica
pBR	proteína do Retinoblastoma
PREVER	Prevenção de Hipertensão em Pacientes com Pré-hipertensão
PSS Health	Power and Sample Size for Health Researchers
REGARDS	Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke
RR	Risco Relativo
RH	Razão de Risco
SASP	Secretory Associated with Senescence Phenotype
SPRINT	Systolic blood Pressure Intervention Trial
STEP	Stroke Treatment with Endovascular Therapy
SUS	Sistema Único de Saúde
SVE	Sobrecarga Ventricular Esquerda
UI	Unidades Internacionais
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas
VSMCs	Vascular Smooth Muscle Cells

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
3	JUSTIFICATIVA	21
3.1	OBJETIVOS	22
3.1.1	Objetivo geral	22
3.1.2	Objetivos específicos.....	22
4	MÉTODOS	23
5	RESULTADOS	26
5.1	Artigo 1.....	26
5.2	Artigo 2.....	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

Esta tese tem como objetivo avaliar a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) segundo as definições da Sociedade Americana de Cardiologia (pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 80 mmHg) e Sociedade Europeia de Cardiologia (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) e o risco cardiovascular associado aos dois pontos de corte. Foram utilizados os dados coletados no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), estudo de coorte envolvendo seis Instituições Públicas de Ensino e Pesquisa nas regiões Nordeste (Bahia), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Sul (Porto Alegre) do Brasil com o objetivo de avaliar a incidência e progressão de diabetes mellitus e doença cardiovascular, bem como seus fatores de risco, na população adulta do Brasil. Detalhes do delineamento do ELSA-Brasil e as variáveis retiradas do banco de dados utilizadas nas análises propostas para a tese estão descritos no item Métodos.

Na revisão da literatura são analisados estudos epidemiológicos que quantificam o risco que a pressão arterial acarreta para a ocorrência de eventos cardiovasculares, seguindo-se com a apresentação e discussão das evidências de benefícios do tratamento intensivo da HAS. Finaliza com breve revisão dos mecanismos pelos quais a redução da pressão arterial (PA) poderia contribuir para a redução dos eventos cardiovasculares e respaldar a mudança nos critérios diagnósticos de HAS para níveis pressóricos de $\geq 130/80$ mmHg.

Os resultados são apresentados na forma de artigos. O primeiro aborda a prevalência de HAS, de acordo com os dois critérios internacionais acima descritos, e a comparação das características e fatores de risco cardiovascular dos participantes com PA alta (130-139mmHg ou 80-89mmHg) com os participantes com PA normal (PA sistólica < 130 mmHg e PA diastólica < 80 mmHg) e com os hipertensos (PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivo nas últimas duas semanas anteriores à entrevista, independentemente do valor da PA). O segundo artigo compara o tempo de sobrevida livre de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e eventos cardiovasculares maiores (MACE) entre grupos com PA normal, PA alta e hipertensão arterial.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o mais importante fator de risco modificável para eventos cardiovasculares. A relação do risco cardiovascular (CV) com pressão arterial (PA) é linear e o risco dobra a cada 20mmHg de aumento da pressão arterial sistólica (PAS) ou 10mmHg da pressão arterial diastólica (PAD) (Lewington *et al.*, 2002).

Historicamente, a pressão arterial começou a ser avaliada por métodos auscultatórios e por esfigmomanômetro em 1905 com a identificação da pressão arterial diastólica por Nikolai Sergeevich Korotkov com a descrição do som de Korotkoff. Atualmente, métodos padronizados com mais de uma medida em dias diferentes realizadas em consultório e em casa são preconizados pelas diretrizes (Barroso *et al.*, 2021; McEvoy *et al.*, 2024; Whelton *et al.*, 2018).

A prevalência populacional de HAS em adultos encontrada na Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil em 2019 (considerado hipertenso o indivíduo que apresentava PA $\geq 140/90$ mmHg e/ou referir uso de medicamentos para hipertensão arterial) foi de 23,9% (IC95% 23,5–24,4) (Malta *et al.*, 2022). Na análise temporal da prevalência de HAS no Brasil entre 2006 e 2023, com dados do VIGITEL, a prevalência foi de 24 e 25% em 2008 e 2020, sendo 26,4% dos entrevistados autodeclarados da raça/cor branca. Em 2023, a capital com maior prevalência de HAS foi o município do Rio de Janeiro (34,41%), seguido por Porto Alegre (32,96%), Recife (32,59%), Salvador (29,38%) e Aracaju (29,23%) (Migowski; Costa, 2024). As taxas populacionais de HAS crescentes acompanham o envelhecimento da população. Controlando para o efeito da idade, estudo epidemiológico indica que a prevalência padronizada por idade de pressão arterial elevada diminuiu globalmente em ambos os sexos, de 29,5% para 24,1% entre os homens e de 26,1% para 20,1% entre as mulheres (Zhou *et al.*, 2021a).

Se o risco CV aumenta diretamente com a PA, estudos também mostram a redução do risco com tratamento e controle da HAS. Em 2016, meta-análise com 123 ensaios clínicos de tratamento para HAS e 613.815 participantes, o risco de eventos cardiovasculares graves reduziu a cada 10mmHg de redução na PAS (RR 0,8; IC95% 0,77-0,83), assim como doença coronariana (RR 0,83; IC95% 0,78-0,88), insuficiência cardíaca (RR 0,72, IC95% 0,67-0,78) e acidente vascular cerebral (RR 0,73, IC95% 0,68-0,77) (Ettehad *et al.*, 2016). Contudo, a taxa de controle da HAS é insatisfatória. Prevalência de HAS e taxa de controle entre 1990 e 2019 foram avaliadas pelo NCD Risk Factor Collaboration em 200 países e territórios (Zhou *et al.*, 2021b). Dos 104 milhões de participantes, 59% (IC95% 55–62) das mulheres e 49% (IC95%

46–52) dos homens tinham sido diagnosticados como hipertensos. Desses, 47% (IC95% 43–51) das mulheres e 38% (IC95% 35–41) dos homens estavam sendo tratados com anti-hipertensivos. O controle da PA (uso de anti-hipertensivos e PAS menor que 140mmHg e PAD menor que 90mmHg) em 2019 foi de 23% (IC95% 20–27) para as mulheres e 18% (IC95% 16–21) dos homens. O inadequado controle da PA corresponde a mais de dois terços de todos os pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou insuficiência cardíaca congestiva (Mozaffarian *et al.*, 2016). Dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS) apontam redução da tendência de internação por HAS, de 98,1/100.000 habitantes em 2000 para 17,8/100.000 habitantes em 2022 (Observatório analisa, 2023). No Período de 2018 foram realizadas no Brasil, pelo SUS, 55.535 internações por HAS e no período de 2023, 39.120 internações (TabNet Win32 3.2: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil, 2024). Em paralelo à redução de internações observada no SUS, revisão sistemática que analisou dados de estudos populacionais brasileiros publicados de 1980 a 2010, também mostrou redução de 6% na prevalência de HAS, permanecendo em torno de 30% (Picon *et al.*, 2012). Já, dados da linha de base do estudo ELSA-Brasil (Chor *et al.*, 2015) relativos ao período de 2008-2010, mostraram prevalência de 35,8% de HAS em amostra de servidores públicos de seis centros brasileiros. A taxa de controle, definido por níveis inferiores a 140/90mmHg, variou de 63% a 89%, dependendo da faixa etária, com média de 69,4%. Porém, a amostra não é representativa da população geral brasileira.

As tendências mundiais de mortalidade por doença cardíaca hipertensiva (DCH) e associações com idade, sugerem que a carga de mortes por DCH aumente rapidamente na próxima década. Na avaliação dos dados do Global Burden of Disease em 2013, as mortes prematuras por doença cardiovascular (DCV) aumentariam de 5,9 milhões para 7,8 milhões em 2025 na presença do uso de tabaco, diabetes mellitus, obesidade e PA elevada (Roth *et al.*, 2015). O Brasil é citado por apresentar um sistema de saúde capaz de reduzir a mortalidade com ações no tratamento da HAS mais eficazes (Lu *et al.*, 2024). O estudo de Huang Y e colaboradores em 2023 (Huang *et al.*, 2023) refere aumento de 54,1% no número de mortes nestes últimos anos (7,86 milhões, IC95% 6,89-8,82) em idosos no Estudo de Carga Global de Doenças enfatizando a carga global da PAS elevada.

Pressão Arterial e Risco Cardiovascular

Muito embora o diagnóstico de HAS seja estabelecido por PA média de pelo menos duas aferições, em dias diferentes, iguais ou superiores a 140/90mmHg, PAS >115mmHg e PAD >75mmHg já estão associadas com aumento do risco cardiovascular e explicam 49% da incidência de eventos coronarianos e 68% dos AVC (Guilbert, 2003). O risco de desenvolver AVC nos pacientes com história de HAS (11,2; IC95% 5,4–23,3) e hipertrofia ventricular esquerda (20,3; IC95% 8,8–46,4) foi descrito em estudo de caso-controle, conduzido em uma cidade brasileira, com 405 pacientes (133 casos e 272 controles) em 2012 (Mallmann *et al.*, 2012) e concluiu que a combinação destes dois fatores com presença de diabetes mellitus, fumo, abuso de álcool, inatividade física, fibrilação atrial e HDL colesterol baixo explicam 98,9% (IC95% 96,4-99,7) do risco atribuível de AVC isquêmico na população.

Se a elevação da PA representa risco, a sua redução reverte o risco, como evidenciado na meta-análise acima citada. (Ettehad *et al.*, 2016). Uma vez que o risco cardiovascular já aumenta com níveis pressóricos inferiores ao ponto de corte para diagnóstico de HAS, PAS entre 130 e 139mmHg e/ou PAD entre 85 e 89mmHg foi definida como pré-hipertensão arterial na Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (Barroso *et al.*, 2021). Nesses indivíduos, um terço dos eventos cardiovasculares (CV) são atribuíveis à elevação de PA (Fukuhara *et al.*, 2012). A implicação clínica dessas evidências epidemiológicas é que a PA de indivíduos pré-hipertensos deve ser monitorada mais de perto, pois uma significativa proporção deles irá desenvolver HAS e suas complicações (Weber *et al.*, 2014). Em meta-análise (NCD Risk Factor Collaboration, 2018) incluindo 1.018 estudos e 88.559.656 participantes de diferentes regiões do mundo, os autores concluíram que, principalmente nos países de média e baixa renda, aumentou a prevalência de PA elevada, assim como a média de PAS e PAD. Conseqüentemente, houve deslocamento da curva de distribuição da PA para a direita aumentando, portanto, o número de indivíduos com pré-hipertensão, e, conseqüentemente, a carga de doença associada à PA acima de 120/80mmHg.

Estando bem estabelecido o benefício do controle da PA com alvo inferior a 140/90mmHg e as evidências epidemiológicas demonstrando ainda menor risco com níveis pressóricos inferiores a 120mmHg de PAS, foram conduzidos ensaios clínicos para comparar o tratamento intensivo com tratamento usual. Em 2021, foram publicados os dados finais do SPRINT, que foi interrompido antes do planejado, devido à evidência de benefício do tratamento intensivo, incluindo os eventos corridos após seu encerramento. Participaram do estudo 9.361 indivíduos com risco aumentado de doença cardiovascular, sem diabetes ou AVC prévio. Foi comparado tratamento intensivo (PAS <120mmHg) e tratamento padrão (PAS <140mmHg) quanto ao desfecho primário (combinação de IAM, outras síndromes coronarianas

agudas, AVC, insuficiência cardíaca aguda descompensada ou morte por causas CV) durante 3 anos. O risco no grupo de tratamento intensivo foi 0,73 (IC95% 0,63-0,86) e a mortalidade por todas as causas 0,75 (IC95% 0,61 a 0,92). Ou seja, em pacientes com risco CV aumentado, a PAS inferior a 120mmHg resultou em taxas mais baixas de eventos cardiovasculares adversos maiores e menor mortalidade por todas as causas do que a PAS inferior a 140mmHg (Lewis CE *et al.*,2021).

Outros dois ensaios clínicos foram realizados para avaliar o benefício do tratamento intensivo de HAS. O ensaio clínico ESPRIT, incluindo 116 hospitais de comunidades chinesas, com participantes hipertensos com alto risco de DCV, comparou tratamento intensivo com alvo de PAS <120mmHg (n=5.624) e tratamento com alvo terapêutico de PAS <140mmHg (n=5.631) com 3,4 anos de seguimento. O desfecho primário (composto por IAM, revascularização miocárdica, hospitalização por insuficiência cardíaca, AVC ou morte de causa cardiovascular) ocorreu em 9,7% (n=547) dos participantes no grupo de tratamento intensivo e 11,1% (n=623) no grupo de tratamento padrão (HR 0,88; IC95% 0,78-0,99; p=0,028), independente do estado de diabetes ou histórico de AVC, evidenciando o benefício do tratamento com alvo terapêutico abaixo de 120mmHg (Liu *et al.*, 2024). O STEP trial (Zhang *et al.*, 2021) com 8.511 participantes hipertensos (PAS 140-190mmHg ou uso de anti-hipertensivos) entre 60 e 80 anos, de 42 centros clínicos na China, randomizou os participantes para o alvo de PAS 110-130mmHg (intensivo) ou PAS 130-150mmHg (padrão) com seguimento de 3,3 anos. O grupo com alvo terapêutico de PAS <130mmHg teve HR de 0,7 (IC95% 0,56-0,01; p=0,007) para o desfecho composto (AVC, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca descompensada, revascularização miocárdica, fibrilação atrial ou morte de causa cardiovascular) e HR de 0,67 (IC95% 0,47-0,94) para AVC e HR de 0,72 (IC95% 0,56–0,93) para eventos adversos cardíacos (desfecho composto excluindo AVC). O estudo foi interrompido antes do tempo previsto uma vez que as análises interinas apresentaram resultados a favor do grupo intervenção. A hipotensão foi frequente no tratamento intensivo, mas tontura e síncope não diferiram entre os grupos. Reproduzindo os resultados do SPRINT, os estudos expandem a validade externa do controle intensivo da PA para outra população.

Diagnóstico de HAS: 140/90mmHg ou 130/80mmHg?

Embora as evidências sejam favoráveis a metas de tratamento inferiores a 130mmHg, persiste a questão quanto à redução do ponto de corte para diagnóstico de HAS, proposto a partir dos resultados do SPRINT (The SPRINT Research Group, 2015). Fan J e colaboradores

(Fan *et al.*, 2023), na análise dos dados de 1990 a 2019 do Global Burden of Disease database quanto ao risco para morte por AVC, estimaram taxa de mortalidade padronizada por idade de 20,53 (UI95% 15,41-26,10)/100.000 e a PAS elevada foi identificada como um dos sete fatores responsáveis. As taxas foram maiores nas faixas dos 50 a 54 anos seguido pela faixa etária dos 45 a 49 anos. A partir dos resultados obtidos, o número de mortes por AVC causadas por PAS alta, projetadas para 2030, aumentará para 2.408.900 (IC95% 1.066.900–3.750.900). Estudo (Tajeu *et al.*, 2017) com participantes de 3 coortes americanas – REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) e JHS (Jackson Heart Study) - avaliou eventos cardiovasculares incidentes durante 7,7 anos em participantes com PA <140/90mmHg (n=24.933) e PA ≥140/90mmHg (n=6.923). A incidência de DCV foi de 8 (IC95% 6,7-9,2) /1.000 pessoas-ano no grupo PA <140/90mmHg e 18,1 (IC95% 16,7-19,6) /1.000 pessoas-ano no grupo de PA ≥140/90mmHg. A taxa de incidência de AVC foi 2,8 (IC95% 1,9-3,7), doença coronariana foi 3,8 (IC95% 3,1- 4,5) e insuficiência cardíaca foi 3,0 (IC95% 1,9-4,1) nos participantes com PA <140/90mmHg enquanto no grupo com PA ≥140/90mmHg foi 5,9 (IC95% 4,8-7,0), 8,1 (IC95% 6,4-9,8) e 7,5 (IC95% 5,3-9,7), respectivamente. No geral, 63,0% (IC95% 54,9-71,1) dos eventos ocorreram em participantes com PA <140/90mmHg e 68,1% (IC95% 60,1-76,0) entre aqueles que não usavam anti-hipertensivos. O risco aumentado dos indivíduos com PA ≥140/90mmHg concorda com estudo de Joseph G. e colaboradores (Joseph *et al.*, 2024) com dados da coorte Danish Prospective Cardiovascular Study coletados de 1976 a 2015. O objetivo foi avaliar se a definição de HAS pelo limiar de PAS de 130-139mmHg ou PAD de 80-89mmHg associava-se ao risco aumentado comparado com PA normal. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação aos com PA normal, concluindo que a definição do limiar de 140/90mmHg, identifica os indivíduos de maior risco. Por outro lado, ensaio clínico randomizado (He *et al.*, 2023) por clusters, com múltiplas intervenções conduzidas pelos profissionais não-médicos supervisionados pelos médicos locais, em vilarejos rurais da China, mostrou que a redução da PAS de 157mmHg no baseline para 126,1mmHg e de PAD de 87,9mmHg para 73,1mmHg, ao cabo de 36 meses de acompanhamento, associou-se com redução de DCV (IAM, AVC, insuficiência cardíaca com hospitalização e morte por causa CV) e mortalidade por todas as causas quando comparado ao grupo de tratamento usual, cuja PAS caiu de 155,4mmHg para 147mmHg e PAD de 87,2mmHg para 82,3mmHg. O benefício foi consistente entre os pacientes idosos e de meia idade, bem como entre risco CV alto e não alto. Adicionalmente, hipotensão sintomática resultando em consulta médica e perda de função renal não foram diferentes entre os grupos. Os riscos observados nos ensaios clínicos acima contrapõem-se aos resultados do

ensaio clínico randomizado ACCORD (Cushman, W. C, 2010) que trouxe para discussão o risco da redução acentuada da PA levar à isquemia miocárdica e aumento de eventos CV em pacientes diabéticos de alto risco, o que explicaria o resultado negativo no subgrupo de pacientes randomizados para controle intensivo de pressão versus padrão. Os participantes com PAS entre 130 e 180mmHg e em uso de até três medicações tiveram regressão da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e menor incidência de HVE, independente de idade e sexo. Após um ano de seguimento, com PAS média de 119mmHg *versus* 133mmHg, não houve redução no desfecho primário composto por IAM não fatal, AVC não fatal e morte CV. Houve, porém, redução do risco de AVC (desfecho secundário) com RR de 0,59 (IC95% 0,39-0,89; p=0,01).

Evidências apontam para benefício do tratamento da HAS com meta abaixo de 130mmHg, mas somente 30% alcança este objetivo conforme publicação em 2024 (Casey DE Jr, 2024). Roth e colaboradores no artigo (Roth *et al.*, 2020) de atualização sobre a carga da doença e fatores de risco, afirmam que as DCV foram a causa de 6,2 milhões de mortes ocorridas entre as idades de 30 e 70 anos em 2019, afirmando necessidade premente de se concentrar na implementação de intervenções e políticas de saúde existentes com boa relação custo-benefício se o mundo quiser cumprir as metas do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 alcançando a redução de pelo menos 30% na mortalidade prematura devido a doenças não transmissíveis até 2030.

No ACCORD, os eventos adversos relacionados aos anti-hipertensivos foram infrequentes (<5%) porém ocorreram com maior frequência no grupo de controle intensivo de PA, sendo eles: hipotensão (0,7% vs. 0,04%), síncope (0,5% vs. 0,21%), bradicardia ou arritmia (0,5% vs. 0,13%). Sintomas que afetam a qualidade de vida como tontura e sudorese não foram diferentes, mas a taxa de filtração glomerular foi de $74,8 \pm 25,0$ ml/min/1,73 m² no grupo intensivo e $80,6 \pm 24,8$ <0,001 ml/min/1.73 m² no controle. Beddhu et al (Beddhu *et al.*, 2017) realizaram subanálise do SPRINT para avaliar a relação de riscos e benefícios da redução intensiva da PAS, tendo em vista a associação com perda de função renal observada. Foram analisados 6.662 participantes com taxa de filtração glomerular de pelo menos 60mL/min/1,73 m². A diferença na taxa de filtração ajustada foi 3,32mL/min/1,73 m² em seis meses, 4,50mL/min/1,73 m² aos 18 meses, a favor do tratamento padrão (PAS 140mmHg) permanecendo estável. A incidência de doença renal crônica (taxa de filtração glomerular <60mL/min/1,73 m²) foi de 3,7% no grupo intensivo e 1% no grupo padrão em três anos com RR de 3,54 (IC95% 2,50-5,02). As taxas do desfecho primário (eventos e morte cardiovascular) foram de 4,9% e 7,1% aos três anos de acompanhamento, respectivamente (RR 0,71; IC95% 0,59-0,86). Considerando que os eventos CV são mais frequentes, prevaleceu o benefício sobre

o risco. Desta forma, a PA em pacientes com diabetes deve ser mantida abaixo de 130/80mmHg de acordo com diretrizes de manejo do Diabetes Melito (Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2024) (de Boer *et al.*, 2017) (McEvoy *et al.*, 2024) (Cosentino *et al.*, 2020) (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2023).

Assim, embora PA de 140mmHg e PAD de 90mmHg possa identificar indivíduos de maior risco, níveis inferiores a 130/80mmHg reduzem tal risco com razão de risco/benefício favorável, independente da magnitude do risco CV basal. As evidências são condizentes com a proposta de redução do ponto de corte para diagnóstico e tratamento de HAS, aproximando os indivíduos com PA elevada e risco cardiovascular não altos aos indivíduos com PA normal. Ou seja, evitar-se-ia que atingissem PA 140/90 mmHg com os consequentes riscos.

Plausibilidade Biológica: Hipertensão Arterial, Senescência das Células Musculares Lisas e Remodelamento Vascular

A HAS e o envelhecimento celular andam juntos, num círculo vicioso de retroalimentação. O envelhecimento a nível vascular acarreta disfunção endotelial, remodelamento vascular e perda da elasticidade das artérias. O enrijecimento arterial traduz a “idade vascular”, sendo o envelhecimento caracterizado por profundas mudanças na estrutura vascular (Castelli *et al.*, 2023). O envelhecimento é um desafio global que leva ao acúmulo de células senescentes, caracterizadas pela parada permanente do crescimento celular e pelo fenótipo secretor associado à senescência (SASP). As células musculares lisas vasculares (VSMCs) são componentes essenciais das artérias e desempenham um papel crucial na estrutura e função vascular. A senescência das VSMCs contribui para a inflamação crônica vascular e a perda de função arterial. Fatores como angiotensina II, estresse oxidativo, inflamação e danos ao DNA podem desencadear a senescência das VSMCs. Algumas doenças relacionadas à idade como hipertensão, aterosclerose e diabetes também contribuem para acelerar o processo de senescência. Constantemente estamos submetidos a danos no DNA que afetam a reparação tissular e aumentam o estresse oxidativo, intensificando a inflamação em todo nosso organismo. Assim, nas VSMCs, esta situação contribui para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Muitos outros danos associados também contribuem para senescência como os que ocorrem sobre o DNA mitocondrial com disfunção da organela. Em resumo, por um lado temos o envelhecimento (encurtamento dos telômeros com sua disfunção) induzindo p53 e p21 atuarem sobre proteína do retinoblastoma (pRB) levando à senescência e por outro lado temos fatores estressantes (angiotensina II, espécies reativas de oxigênio,

inflamação) que induzem p16 a atuar sobre a pBR (senescência prematura). A autofagia é outro mecanismo importante na regulação da proliferação e fenótipo celular. Defeito neste mecanismo (deleção genética ou oxidação proteica) induz senescência. A senescência pode tanto induzir quanto agravar as doenças relacionadas com idade atuando por dois mecanismos, tanto pelo estresse oxidativo quanto pela inflamação (Chi *et al.*, 2019).

O envelhecimento vascular diminui a complacência das grandes artérias e aumenta a resistência periférica. A complacência arterial determina a PAS e a resistência periférica é essencial para PAD. Ambas são determinadas pelo tônus muscular do tecido muscular liso (VSMC) e reguladas por hormônios, peptídeos vasoativos e espécies reativas de oxigênio. Degradação deste mecanismo pode levar ao desenvolvimento da hipertensão, ou seja, se as VSMCs não funcionarem corretamente, isso pode contribuir para o surgimento da HAS. Esses três fatores - danos ao DNA, inflamação e estresse oxidativo - estão interligados e contribuem para a senescência das VSMCs que, por sua vez, pode levar à disfunção arterial e promover HAS (Chi *et al.*, 2019).

Na HAS temos enrijecimento das artérias, remodelamento da parede arterial por estímulos mecânicos e inflamatórios e, a má adaptação destas condições, leva à fibrose da camada adventícia das artérias prejudicando a função arterial e hemodinâmica. O controle do fenótipo do músculo liso, e da inflamação na remodelação hipertensiva das artérias poderá melhorar a função arterial e reduzir a morbimortalidade associada. Todos os três tipos de vasos sanguíneos (grandes artérias, artérias musculares médias e arteríolas) tendem a espessar suas paredes como uma tentativa de restaurar o estresse da parede ao seu nível normal. Isso significa que, em resposta à pressão alta, os vasos sanguíneos aumentam a espessura de suas paredes para tentar manter o estresse da parede dentro de uma faixa saudável, mantendo a perfusão de órgãos por meio de um ciclo de feedback positivo insidioso. Há, portanto, necessidade de maior atenção ao controle do fenótipo do músculo liso e da inflamação no remodelamento hipertensivo das artérias centrais (Humphrey, 2021).

Estudos que investigam a doença cardíaca hipertensiva (DCH) têm focado, principalmente na HVE, mas é cada vez mais evidente que a DCH engloba uma série de danos de órgãos alvo, além da HVE, incluindo outras adaptações cardiovasculares estruturais e funcionais que podem ocorrer separadamente, ou concomitantemente (Nwabuo; Vasan, 2020). A sobrecarga do ventrículo esquerdo (SVE) e HVE são as primeiras manifestações de lesão em órgão alvo da HAS. É fator de risco independente para futuros eventos cardíacos e mortalidade por qualquer causa. O risco de morte súbita é aumentado nos indivíduos com HVE, independente da etiologia (Tumuklu; Erkorkmaz; Öcal, 2007). A DCH surge como resultado

da PA elevada e é fundamental para a morbidade e mortalidade cardiovascular. No ensaio clínico PREVER-prevenção (Fuchs *et al.*, 2016), estudo multicêntrico brasileiro e que incluiu indivíduos com pré-hipertensão, o grupo tratado com diurético em baixa dose teve menor incidência de hipertensão e menor aumento da massa ventricular esquerda em comparação ao grupo placebo, o qual teve menor proporção de participantes com valores de PAS <120mmHg, em 18 meses de acompanhamento.

Sendo o envelhecimento um processo biológico irreversível, que pode levar à hipertensão, mas que também é acelerado pela PA elevada, e que a redução dos níveis pressóricos retarda o processo de envelhecimento vascular, é plausível que o diagnóstico de HAS com níveis pressóricos de 130/80mmHg e seu tratamento mais precoce reduza o risco de eventos cardiovasculares por desacelerar o envelhecimento vascular. É possível também que o mesmo mecanismo contribua para a redução da incidência de SVE e/ou HVE em pré-hipertensos (Fuchs *et al.*, 2016) com a redução dos níveis pressóricos bem como para a diminuição de desfechos primordiais observada em ensaios clínicos que mostraram o benefício do tratamento intensivo de indivíduos com HAS, com alvo terapêutico <130/80mmHg.

3 JUSTIFICATIVA

A HAS é o principal fator de risco modificável para doença cardiovascular que, por sua vez, é a primeira causa de morte no Brasil e em países desenvolvidos e em desenvolvimento. O diagnóstico precoce, tratamento adequado e controle da HAS é imprescindível para prevenção das doenças cardiovasculares.

Diante das evidências do benefício de valores de PA inferiores a 130/80mmHg com alvo terapêutico em pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular, a diretriz Americana propôs novo limiar para diagnóstico de HAS de 130/80mmHg, enquanto a Europeia mantém 140/90mmHg e recomenda atenção especial aos indivíduos com pressão arterial elevada (pressão arterial sistólica de 120–139mmHg ou diastólica de 70–89mmHg). Porém, ambas recomendam o alvo terapêutico <120/70mmHg. Considerando as divergências quanto ao ponto de corte para diagnóstico de HAS, é premente avaliar o impacto do novo critério de 130/80mmHg na prevalência de HAS e em desfechos cardiovasculares. Além da importância do problema, os dados necessários para as análises foram disponibilizados pelo Estudo Longitudinal do Adulto - ELSA-Brasil, sem necessidade de realização de um novo projeto de pesquisa, otimizando recursos de pesquisa e tempo para responder às questões propostas. Tais informações são necessárias para o planejamento de programas de controle da HAS e para a implementação de políticas públicas visando melhorar a saúde da população, cumprindo as metas do Desenvolvimento Sustentável 3 ao alcançar uma redução de pelo menos 30% na mortalidade prematura devido a doenças não transmissíveis até 2030.

3.1 OBJETIVOS

3.1.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) segundo as definições da Sociedade Americana de Cardiologia (PA sistólica ≥ 130 mmHg ou PA diastólica ≥ 80 mmHg) e Sociedade Europeia de Cardiologia (PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg) e o risco cardiovascular associado.

3.1.2 Objetivos específicos

1. Estimar prevalência de HAS considerando os pontos de corte de PA $\geq 140/90$ mmHg e PA $\geq 130/80$ mmHg;
2. Comparar os fatores de risco entre categorias de PA (normal, alta e hipertensão);
3. Comparar o risco cardiovascular (ASCVD) na linha de base da coorte entre as categorias de PA;
4. Avaliar a associação de PA Sistólica (PAS) entre 130-139mmHg ou PA diastólica (PAD) entre 80-89mmHg com desfechos cardiovasculares comparado à PA $< 130/80$ mmHg;
5. Estimar a incidência de eventos cardiovasculares (síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, revascularização miocárdica, doença arterial periférica) e óbito por doença cardiovascular (DCV) de acordo com as categorias de PA;
6. Avaliar a sobrevida livre de eventos cardiovasculares: MACE, infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal em 5 anos de seguimento da coorte de acordo com as categorias de PA;
7. Estimar a razão de risco para MACE, IAM e AVC de PA alta e HAS em relação a PA normal.

4 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte que incluiu os participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil, ainda em andamento, tem como principal objetivo avaliar a incidência e progressão de diabetes mellitus e doença cardiovascular, bem como seus fatores de risco na população adulta do Brasil. Foram recrutados 15.105 servidores públicos, de ambos os sexos, com 35 a 74 anos de idade, em seis Instituições Públicas de Ensino e Pesquisa nas regiões Nordeste (Bahia), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Sul (Porto Alegre) do Brasil. Foram excluídos os participantes que planejavam deixar a instituição no próximo ano; estavam grávidas ou planejavam engravidar nos próximos 4 meses; apresentavam déficit cognitivo severo ou problemas de comunicação; e os indivíduos que moravam fora das respectivas regiões metropolitanas (Schmidt *et al.*, 2015).

Os dados basais foram coletados entre 2008 e 2010. A fase de arrolamento foi dividida em dois momentos, onde, na primeira etapa, foram recrutados os participantes interessados, realizada coleta de informações de identificação, localização, intenção em participar após preencher critérios de elegibilidade, explicação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Na etapa seguinte, foi finalizada a entrevista e realizadas medidas antropométricas, aferição da pressão arterial, eletrocardiograma e exames laboratoriais. Anualmente, os participantes são contatados por telefone e a cada 3 anos convidados para participar de nova entrevista, tendo sido o primeiro seguimento presencial realizado entre 2012 e 2014.

A exposição de interesse na presente análise foi pressão arterial sistólica e diastólica, aferida na linha de base, em três medidas (com intervalo de um minuto entre elas) após 5 minutos em repouso, com o indivíduo sentado com pernas descruzadas, ambiente tranquilo e, temperatura variando entre 20°C a 24°C. Foi considerado a média das duas últimas aferições realizadas com aparelho automático (Omron HEM 705CPINT). Os participantes foram classificados em categorias de pressão arterial: 1- PA normal (PA sistólica <130mmHg e PA diastólica <80mmHg); 2- PA alta (PA sistólica \geq 130mmHg a <140mmHg e/ou PA diastólica \geq 80mmHg a <90mmHg) e 3- HAS (PA sistólica \geq 140mmHg e/ou PA diastólica \geq 90mmHg ou uso de anti-hipertensivo nas últimas duas semanas anteriores à entrevista, independentemente, do valor da PA).

Para a presente tese, variáveis socioeconômicas e antropométricas foram extraídas do banco de dados do ELSA-Brasil assim como potenciais fatores de confusão para o desfecho clínico cardiovascular principal (MACE). Foram analisados dados de desfechos aferidos até

2013, sendo que o desfecho principal é MACE (IAM não fatal, AVC não fatal, revascularização cardiovascular e óbito por DCV). Demais eventos aferidos foram síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, revascularização miocárdica, doença arterial periférica e óbito de causa cardiovascular (doença coronariana, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, aneurisma de aorta e doença arterial periférica).

Informações socioeconômicas, demográficas, antropométricas, clínicas e de estilo de vida foram obtidas por meio de questionários e exames clínicos seguindo protocolos padronizados. A cor da pele/raça foi autodeclarada como preta, parda, branca, asiática e indígena. A renda familiar per capita anual foi registrada em reais brasileiros e convertida para dólares americanos (USD) considerando a taxa de câmbio de 30 de junho de 2009 (1,95 reais brasileiros = 1,00 USD). O consumo excessivo de álcool foi classificado como ingestão de álcool acima de 210 g/semana para homens e 140 g/semana para mulheres. A definição de obesidade abdominal foi circunferência abdominal medida acima de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres. A atividade física no tempo livre e o deslocamento para o trabalho foram classificados como intensa, moderada e fraca, considerando os minutos por semana de atividade física (Pitanga *et al.*, 2017).

As comorbidades prevalentes foram autorrelatadas e complementadas por eletrocardiografia e índice braquiotibial. A doença arterial periférica foi determinada pelo autorrelato de claudicação intermitente ou um índice braquiotibial abaixo de 0,90, ou ambos. A doença cardiovascular prevalente foi caracterizada por um histórico de AVC, insuficiência cardíaca, IAM, revascularização cardíaca ou a presença de alterações eletrocardiográficas na linha de base. A doença coronariana grave inclui um histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização cardíaca ou a presença de alterações eletrocardiográficas. O risco cardiovascular para 10 anos foi calculado usando o estimador de risco de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) (Goff *et al.*, 2014). Mais detalhes foram descritos em publicações anteriores (Aquino *et al.*, 2012; Mill *et al.*, 2013).

O cálculo do tamanho da amostra do ELSA-Brasil foi realizado utilizando a incidência cumulativa para 3 anos de 1,4% de diabetes tipo 2, valor alfa de 5%, poder estatístico de 80%, prevalência de exposição de 20%, e risco relativo de 2,0, resultando 6.400 indivíduos. Para compensar diferenças de sexo e perdas no seguimento, foi considerado necessário aproximadamente 15.000 participantes. O poder para testar se a razão de risco (HR) para MACE entre os grupos PA normal e PA alta é diferente de 1 é 75,5%. Este valor foi obtido considerando nível de significância de 5%, tamanho amostral igual a 2.297 sujeitos para o

grupo *PA alta*, 7.329 sujeitos para o grupo *PA normal*, probabilidade de MACE até o final do seguimento de 1,4% e 0,7%, respectivamente, e HR esperado de 1,8 como obtido nos dados. Este cálculo foi realizado por meio da ferramenta PSS Health versão on-line (Borges *et al.*, 2020).

Análise estatística foi realizada utilizando a linguagem R 4.3.1 e RStudio (RStudio 2023.06.1+524, 2023). A fim de responder aos objetivos propostos foram realizadas:

- Análise transversal da linha de base para estimar prevalência e IC 95% de HAS e proporção de indivíduos hipertensos considerando os pontos de corte de $PA \geq 140/90\text{mmHg}$ e $\geq 130/80\text{mmHg}$.

- Comparação das taxas de eventos cardiovasculares incidentes entre os níveis pressóricos aplicando-se teste do qui-quadrado.

- Análise de sobrevida, para avaliar o tempo até a incidência de desfecho de interesse, de acordo com os pontos de corte de pressão arterial e log-rank test para testar se há diferença de risco entre as categorias de PA.

- Para controle de potenciais fatores de confusão foi empregada regressão de Cox. Foram introduzidos no modelo multivariável idade, sexo, presença de Diabete Mellitus, hábito de fumar, obesidade abdominal, raça/cor da pele e escolaridade que mostraram associação estatisticamente significativa com os desfechos (apêndice A), além de associação com as categorias de pressão arterial. Foram calculados HR e IC95%.

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

Artigo 1 - Aceito para publicação na revista *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, sob número 14320.R1, junho 2024. Aguardando parecer do revisor.

Changes in the prevalence of hypertension according to AHA and ESC hypertension cut-offs in the ELSA-Brasil cohort

Authors and Affiliations

A.L.F. Favaretto¹, B.B. Duncan², M.I. Schmidt², M.S. Bittencourt³, S.M. Barreto⁴, A.B.S. Santos⁵, M. Foppa⁵, L.B. Moreira⁶

1 Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, ORCID 0000-0003-0201-605X, favarettoanalenise@gmail.com

2 Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

3 University of Pittsburgh School of Medicine, United State of American

4 Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

5 Departamento de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

6 Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Corresponding author: Murilo Foppa, Rua Ramiro Barcelos, 2600/518, Porto Alegre, RS 90035-003; Brazil, telephone number 55 (51)33598287, mufoppa@hcpa.edu.br, [ORID ID 0000-0003-2914-4406](https://orcid.org/0000-0003-2914-4406)

Keywords: Hypertension, blood pressure, diagnosis, cardiovascular risk, prevalence

Running title: Hypertension cut-offs in ELSA-Brasil cohort

5.2 Artigo 2

Artigo 2 – Em fase de submissão à revista Hypertension

The ELSA-Brasil cohort study: a hypertension threshold of 130/80mmHg may reduce the incidence of major cardiovascular events

Authors and Affiliations

A.L.F. Favaretto¹, B.B. Duncan², M.I. Schmidt², M.S. Bittencourt³, S.M. Barreto⁴, A.B.S. Santos⁵, M. Foppa⁵, L.B. Moreira⁶

1 Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, ORCID 0000-0003-0201-605X, favarettoanalenise@gmail.com

2 Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

3 University of Pittsburgh School of Medicine, United State of American

4 Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

5 Departamento de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

6 Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Corresponding author: Murilo Foppa, Rua Ramiro Barcelos, 2600/518, Porto Alegre, RS 90035-003; Brazil, telephone number 55 (51)33598287, mufoppa@hcpa.edu.br, [ORID ID 0000-0003-2914-4406](https://orcid.org/0000-0003-2914-4406)

Keywords: Hypertension, mortality, cardiovascular outcome, incidence, blood pressure

Short title: Hypertension threshold of 130/80mmHg, ELSA-Brasil

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese foi fruto da colaboração estabelecida com os pesquisadores do ELSA-Brasil, que cederam dados armazenados no banco de dados do estudo, necessários para responder às questões de pesquisa propostas. Por sua vez, os artigos aqui produzidos auxiliarão na divulgação de achados do ELSA-Brasil importantes para a saúde, não só da população brasileira, mas também de interesse global. O ponto de corte dos valores de PA para diagnóstico de HAS está em discussão no mundo, pois é o principal fator de risco modificável para prevenção de doenças cardiovasculares.

Foi possível estimar o incremento na prevalência de HAS com a redução do ponto de corte de 140/90mmHg para 130/80mmHg, correspondendo a 15,2% na amostra. Isto significa maior demanda por assistência no SUS e de medicamentos anti-hipertensivos, impactando nos recursos financeiros para a saúde. Também sabemos que a maior parte dos indivíduos com pressão arterial alta evoluirá, com o envelhecimento, para HAS e, como visto nos dados, já apresentam risco para eventos cardiovasculares mais elevados que os com PA normal. Ou seja, constituem uma população distinta com o perfil de risco intermediário. É necessário um tempo de acompanhamento mais longo para confirmar se a incidência de eventos cardiovasculares é menor no grupo que, na linha de base, apresentava PA entre ≥ 130 e < 140 mmHg de sistólica e ≥ 80 e < 90 mmHg de diastólica do que o grupo com HAS segundo definição atual.

Assim, acreditamos que, com o tratamento iniciado a partir de 130/80mmHg, o número de indivíduos que se tornará hipertenso, pelo critério ora proposto, será reduzido. Em outras palavras, seu risco cardiovascular no tempo será menor, o que representa mais anos de vida com qualidade, menos mortes precoces e menos recursos necessários para tratar doença coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico e suas sequelas, entre outros eventos devidos à lesão em órgãos alvo consequentes aos níveis pressóricos.

Confirmando-se a tendência dos resultados aqui obtidos, com o seguimento mais prolongado, caberá ensaio clínico randomizando incluindo indivíduos com PA $< 130/80$ mmHg, para seguir apenas com o tratamento não medicamentoso, atualmente recomendado, ou para iniciar tratamento medicamentoso visando manter a PA abaixo de 130/80mmHg. Será possível, assim, confirmar os benefícios e prevenção de possíveis riscos associados.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. **Diabetes Care**, v. 47, n. Supplement_1, p. S179–S218, 2023.

AQUINO, E. M. L. *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315–324, 2012.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BEDDHU, S. *et al.* Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 6, p. 375–383, 2017.

BORGES, R. B. *et al.* Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. **Clinical and Biomedical Research**, v. 40, n. 4, 2020.
<https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/109542>.

CASTELLI, R. *et al.* Aging of the Arterial System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 6910, 2023.

CHI, C. *et al.* Vascular smooth muscle cell senescence and age-related diseases: State of the art. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1865, n. 7, Genetic and epigenetic regulation of aging and longevity, p. 1810–1821, 2019.

CHOR, D. *et al.* Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 2015.

COSENTINO, F. *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **European Heart Journal**, v. 41, n. 2, p. 255–323, 2020.

CUSHMAN, W. C, null. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 17, p. 1575–1585, 2010.

DE BOER, I. H. *et al.* Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 40, n. 9, p. 1273–1284, 2017.

DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - ED. 2024.
<https://diretriz.diabetes.org.br>.

ETTEHAD, D. *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 957–967, 2016.

FAN, J. *et al.* Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990–2030. **Neurology**, [*s. l.*], v. 101, n. 2, p. e137–e150, 2023.

FUCHS, S. C. *et al.* Effectiveness of Chlorthalidone Plus Amiloride for the Prevention of Hypertension: The PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 12, p. e004248, 2016.

FUKUHARA, M. *et al.* Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. **Journal of Hypertension**, [*s. l.*], v. 30, n. 5, p. 893, 2012.

GOFF, D. C. *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 129, n. 25_suppl_2, 2014.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>.

GUILBERT, J. J. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. **Education for health (Abingdon, England)**, v. 16, n. 2, p. 230, 2003.

HE, J. *et al.* Effectiveness of a non-physician community health-care provider-led intensive blood pressure intervention versus usual care on cardiovascular disease (CRHCP): an open-label, blinded-endpoint, cluster-randomized trial. **The Lancet**, v. 401, n. 10380, p. 928–938, 2023.

HUANG, Y. *et al.* Global burden of disease attributable to high systolic blood pressure in older adults, 1990–2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 30, n. 10, p. 917–927, 2023.

HUMPHREY, J. D. Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 34, n. 5, p. 432–441, 2021.

JOSEPH, G. *et al.* Cardiovascular events according to blood pressure thresholds recommended by ACC/AHA. **Blood Pressure**, v. 33, n. 1, p. 2380346, 2024.

JR, D. E. C. What Constitutes Adequate Control of High Blood Pressure? Current Considerations. **MAYO CLINIC PROCEEDINGS**,

LEWINGTON, S. *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, 2002.

LEWIS CE *et al.* **Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control | New England Journal of Medicine**. 2021.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901281>.

LIU, J. *et al.* Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomized trial. **The Lancet**, v. 404, n. 10449, p. 245–255, 2024.

LU, W. *et al.* Worldwide trends in mortality for hypertensive heart disease from 1990 to 2019 with projection to 2034: data from the Global Burden of Disease 2019 study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 31, n. 1, p. 23–37, 2024.

MALLMANN, A. B. *et al.* Population-Attributable Risks for Ischemic Stroke in a Community in South Brazil: A Case-Control Study. **PLOS ONE**, v. 7, n. 4, p. e35680, 2012.

MALTA, D. C. *et al.* Hipertensão arterial autorreferida, uso de serviços de saúde e orientações para o cuidado na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. spe1, p. e2021369, 2022.

MALTA, D. C. *et al.* Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, p. e180021, 2018.

MCEVOY, J. W. *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. **European Heart Journal**, v. 45, n. 38, p. 3912–4018, 2024.

MIGOWSKI, A.; COSTA, G. T. L. da. Análise temporal da prevalência de hipertensão arterial no Brasil entre 2006 e 2023: evidências a partir dos dados do Vigitel. **OnScience**, v. 2, n. 2, p. e0027–e0027, 2024.

MILL, J. G. *et al.* Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl 2, p. 54–62, 2013.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. e38–e360, 2016.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC). Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: a pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 3, p. 872–883i, 2018.

NWABUO, C. C.; VASAN, R. S. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 2, p. 11, 2020.

OBSERVATÓRIO ANALISA: HIPERTENSÃO. *In*: BIBLIOTECA DO OBSERVATÓRIO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. <https://ec2-3-216-114-240.compute-1.amazonaws.com/hipertensao/>.

PICON, R. V. *et al.* Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 7, n. 10, p. e48255, 2012.

PITANGA, F. J. G. *et al.* Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2017.
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018000100036.

ROTH, G. A. *et al.* Estimates of Global and Regional Premature Cardiovascular Mortality in 2025. **Circulation**, v. 132, n. 13, p. 1270–1282, 2015.

ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020.

RSTUDIO 2023.06.1+524. 2023. <https://dailies.rstudio.com/version/2023.06.1+524/>.

SCHMIDT, M. I. *et al.* Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 68–75, 2015.

TABNET WIN32 3.2: MORBIDADE HOSPITALAR DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>.

TAJEU, G. S. *et al.* Incident Cardiovascular Disease Among Adults With Blood Pressure <140/90 mm Hg. **Circulation**, v. 136, n. 9, p. 798–812, 2017.

THE SPRINT RESEARCH GROUP. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 22, p. 2103–2116, 2015.

TUMUKLU, M. M.; ERKORKMAZ, U.; ÖCAL, A. The Impact of Hypertension and Hypertension-Related Left Ventricle Hypertrophy on Right Ventricle Function. **Echocardiography**, v. 24, n. 4, p. 374–384, 2007.

WEBER, M. A. *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. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 16, n. 1, p. 14–26, 2014.

WHELTON, P. K. *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 Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, 2018.

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>.

ZHANG, W. *et al.* Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 14, p. 1268–1279, 2021.

ZHOU, B. *et al.* Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 11, p. 785–802, 2021a.

ZHOU, B. *et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. **The Lancet**, v. 398, n. 10304, p. 957–980, 2021b.