



REVISTA PORTUGUESA DE  
**HIPERTENSÃO**  
RISCO CARDIOVASCULAR



## 8

### ARTIGO ORIGINAL

**Prevalência de diabéticos que atingem alvos terapêuticos nos diferentes fatores de risco - a realidade de uma lista**

**Prevalence of people with diabetes who meet therapeutic targets in different risk factors - the reality of a list**

**Os efeitos agudos do consumo do tabaco na pressão arterial e frequência cardíaca em jovens adultos**

**Acute effects of smoking on blood pressure and heart rate in young adults**

**SARS-COV-2: Um Intruso no Sistema Renina-angiotensina-aldosterona**

**SARS-COV-2: An intruder in the Renin-angiotensin-aldosterone system**

## 32

### CASO CLÍNICO

**As alterações silenciosas da pressão arterial na drepanocitose - caso clínico de uma complicação aguda grave**

**Silent changes in blood pressure in sickle cell anemia - clinical case of a severe acute complication**

#### FICHA TÉCNICA

Revista Médica Bimestral, excluída de registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12 do D. R. n.º 8/99 de Junho de 1999.

ISSN 1646-8287

**N.ºs avulsos:** 10€ (se solicitado impressão em papel)

**Assinatura anual:** 35€

**Depósito legal:** 265384/07

**Propriedade:**

Grande Mensagem, Edições e Publicidade, Lda.

Av. Bombeiros Voluntários, n.º 52, Loja 8 Sala G

1495-022 Algés

Tel: 91 439 81 85

Fax: 21 357 90 21

E-mail: revpkip@gmail.com

**Design gráfico:**

Inês Almaça Tlm: 91 485 46 00

E-mail: inesalmaca@hotmail.com

**Editor Chefe / Editor-in-Chief**  
Prof. J. Braz Nogueira

**Editor Adjunto / Deputy Editor**  
Dr. Vitor Ramalhinho

**Conselho Científico Nacional e Internacional  
National and International Scientific Board**

Prof. Manuel Carrageta  
Prof. Luís Martins  
Prof. Gorjão Clara  
Prof. Pereira Miguel  
Prof. Martins Prata  
Prof. Rocha Gonçalves  
Prof. Victor Gil  
Prof. Luciano Ravara  
Prof. Salgado Borges  
Prof. Rui Carrapato  
Prof. Jose Juanatey  
Prof. Josep Redon  
Prof. Fernando Nobre  
Prof. Pinto Carmona  
Prof. Agostinho Monteiro  
Prof. Massano Cardoso  
Prof. Luz Rodrigues  
Prof. Jorge Polónia  
Prof. Manuel Bicho  
Prof. José Luís Medina  
Prof. Davide Carvalho  
Prof. Luís Sobrinho  
Dr. Alcindo Maciel Barbosa  
Dr. Vital Morgado  
Dr. Mariano Pego  
Dr. Rasiklal Ranchhod  
Dr. Lacerda Nobre  
Dr. Pastor Santos Silva  
Dr. António Jara

**Conselho Redactorial / Editorial Board**

Prof. Pinto Carmona  
Prof. Agostinho Monteiro  
Prof. Massano Cardoso  
Prof. Jorge Polónia  
Prof. Manuel Bicho  
Prof. José Luís Medina  
Prof. Davide Carvalho  
Dr. Luís Calçada Correia  
Dr. José Nazaré  
Dr. Jorge Cotter  
Dra. Teresa Fonseca  
Dr. João Maldonado  
Dr. Carlos Moreira  
Dr. Mesquita Bastos  
Dr. José Alberto Silva  
Dra. Paula Amado  
Dra. Paula Alcântara  
Dra. Teresa Rodrigues  
Dr. Fernando Pinto  
Dr. Pedro Guimarães Cunha

## EDITORIAL

Começamos este editorial por uma boa notícia: a nossa revista já está digitalmente indexada e todos os artigos já possuem o seu DOI (acrónimo de Digital Object Identifier) que torna possível a rápida identificação de qualquer artigo, permitindo a sua referência informática específica e consequentemente o seu rastreamento e acesso facilitados. Este tem sido um objectivo desejado e perseguido de há muito.

Não podemos continuar sem felicitar a direcção da Sociedade e os organizadores do nosso Congresso de 2023 pelo êxito obtido, com sucesso em todos os aspectos, como já vem sendo norma em crescendo nestas nossas Reuniões Magnas, agora de modo cada vez mais presencial.

Passemos agora, como habitualmente, à breve introdução dos quatro artigos de fundo presentes neste número por uma ordem que não é necessariamente a que corresponde a sequência na revista.

Do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria a Dr.<sup>a</sup> Filipa Urbano apresenta e desenvolve os vários aspectos dum muito interessante caso clínico, que envolve hipertensão arterial em comorbilidade e com repercussões neurológicas. Neste caso houve uma evolução favorável com a terapêutica. A ler e reler com proveito pela sua cuidada elaboração e referências.

Desde o início da pandemia de COVID pelo SARS-COV2, quando se começou a conhecer a importância da angiotensina 2 como “porta” do vírus na células, levantaram-se preocupações de possíveis interações nos doentes hipertensos (maior facilidade na infecção e/ou maior gravidade clínica) e nomeadamente com as terapêuticas usadas recorrendo aos fármacos com acção na fisiopatologia do sistema renina-angiotensina aldosterona. Nesta linha e com dados recolhidos mesmo no início desta pandemia, apresenta-se um oportuno trabalho do Centro Hospitalar de Tondela-Viseu, apresentado pela Dr.<sup>a</sup> Inês Cunha et al, com o título SARS-COV-2: UM INTRUSO NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA equacionando os problemas clínicos envolvidos. Bem elaborado e referenciado pelo que consideramos de grande actualidade e com uma utilidade clínica muito relevante.

Da USF Vale do Vouga as Dr.<sup>as</sup> Cristina Pais e Rosa de Pinho apresentam os resultados sobre o grau de controlo dos



factores de risco cardiovascular em doentes diabéticos duma lista de ambulatório, que frequentaram presencialmente a consulta nos dez primeiros meses de 2021. Os parâmetros avaliados, integrados em metodologia normalizada, permitam estabelecer estratégias com o objectivo de melhorar o risco cardiovascular naquela população. A análise permite-nos leituras sobre alguns pontos interessantes nomeadamente que foi mais frequente obter um controlo dentro das normas no controlo glicémico do que no da tensão arterial.

Da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias – Instituto Politécnico de Castelo Branco apresentado por Joana Dias Costa et al vem um estudo de investigação sobre OS EFEITOS AGUDOS DO CONSUMO DO TABACO NA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM JOVENS ADULTOS. Estudo interessante com evidência de aumento tensional no acto de fumar, mesmo tratando-se de um grupo de fumadores. Engloba a análise de vários parâmetros clínicos e laboratoriais nomeadamente o adrenérgico (em que há um incremento agudo, particularmente no primeiro cigarro fumado). Apesar deste facto, do ponto de vista clínico os bloqueadores beta-adrenérgicos não têm evidenciado a esperada protecção no risco cardiovascular.

Esperamos que estes temas apresentados tenham despertado curiosidade e a vossa reflexão sobre vários aspectos e tenham sido do vosso interesse.

Vitor Ramalhinho

Texto escrito de acordo com antiga Norma  
Ortográfica

# PREVALÊNCIA DE DIABÉTICOS QUE ATINGEM ALVOS TERAPÊUTICOS NOS DIFERENTES FATORES DE RISCO - A REALIDADE DE UMA LISTA

## PREVALENCE OF PEOPLE WITH DIABETES WHO MEET THERAPEUTIC TARGETS IN DIFFERENT RISK FACTORS - THE REALITY OF A LIST

Cristina Pais<sup>1</sup>; Rosa de Pinho<sup>2</sup>

1 - Médica interna de formação específica em Medicina Geral e Familiar; 2 - Médica assistente graduada em Medicina Geral e Familiar  
USF Vale do Vouga - ACeS entre Douro e Vouga II - Aveiro Norte

1º autor (correspondente):

Cristina Pais; Rua do Vale do Vouga 1332, São João da Madeira; cpais@arsnorte.min-saude.pt

<https://doi.org/10.58043/rpbr.73>

### Resumo

**Introdução:** Atualmente sabe-se o papel fundamental que o controlo da HbA1c e da pressão arterial têm para reduzir complicações microvasculares na DM. A otimização do perfil tensional e da dislipidemia reduz o aparecimento de DCV, uma das principais causas de morte em diabéticos.

**Objetivo:** Determinar a prevalência de utentes diabéticos que, no ano de 2021, atingiram alvos terapêuticos nos diferentes fatores de risco, de acordo com o seu RCVG (risco cardiovascular global).

**Tipo de estudo:** Estudo observacional retrospectivo analítico.

**Metodologia:** Inclusão de utentes com Diabetes Mellitus (DM) com  $\geq 20$  anos inscritos e frequentadores de uma lista, com consulta entre janeiro e outubro de 2021. Os valores de PA utilizados resultaram da média dos 2 últimos registos no SClínico®, medidos em consulta presencial, com esfigmomanómetro automático calibrado e validado. Registos clínicos: perfil lipídico, HbA1c e RCV calculado na última consulta.

**Resultados:** Inclusão de 92 utentes dos quais 52,2% mulheres e 47,8% homens. As idades variaram entre 53 e 94 anos, sendo a média de idades 72 anos. Apenas 57,6% apresentava bom controlo glicémico (A) e dos valores de PA (B), apenas 55,8% dos indivíduos com RCV alto e 44,9% dos com RCV muito alto, tinham valores dentro do alvo. Verificou-se maior controlo do CT (C) (90,7%), LDL (46,5%) e TRG (74,4%) nos diabéticos com RCV alto, comparativamente aos indivíduos com RCV muito alto (75,5%; 22,4% e 57,1% respetivamente). Verificamos uma maior prevalência de indivíduos a cumprir os critérios ABC, 25,0% (n=23), comparativamente ao estudo STARK (2010), em que 18,8% cumpriam alvos de acordo com a American Diabetes Association (ADA). Definindo valores alvo atuais, recomendações da ESC 2021, apenas 16,3% (n=15) cumpriram os critérios ABC.

**Conclusão:** As taxas de controle dos Diabéticos, continua aquém do esperado, apesar do progresso na vigilância e controle destes utentes nas últimas décadas. Continua a ser necessário um maior investimento em estratégias de prevenção, controlo dos FRCV e intervenção farmacológica mais precoce e intensiva para prevenir e/ou atrasar as complicações da DM.

### Palavras-Chave:

Risco cardiovascular;  
Diabetes Mellitus.

### Abstract

**Introduction:** The key role that HbA1c and blood pressure control plays in reducing microvascular complications in Diabetes Mellitus (DM) is currently known. The optimization of the blood pressure (BP) profile and dyslipidemia reduces the appearance of cardiovascular disease (CVD), one of the main causes of death in people with diabetes.

**Type of study:** Analytical retrospective observational study.

**Methodology:** Inclusion of patients with DM aged  $\geq 20$  years enrolled and attending a list, between January and October 2021. The BP values used resulted from the average of the last 2 records in SClínico®, measured in consultation, with a calibrated and validated automatic sphygmomanometer. Clinical records: lipid profile, HbA1c and cardiovascular risk (CVR) calculated at the last visit.

**Results:** Inclusion of 92 patients, 52.2% women and 47.8% men. Ages ranged between 53 and 94 years, with a mean age of 72 years. Only 57.6% had good glycemic control (A) and of the BP values (B), only 55.8% of individuals with high CVR and 44.9% of those with very high CVR had values within the target. There were greater control of CT (C) (90.7%), LDL (46.5%) and TRG (74.4%) in diabetics with high CVR, compared to individuals with very high CVR (75.5%; 22.4% and 57.1% respectively). We found a higher prevalence of individuals meeting the ABC criteria, 25.0% (n=23), compared to the STARK study (2010), in which 18.8% met targets according to the American Diabetes Association (ADA). Defining current target values, ESC 2021 recommendations, only 16.3% (n=15) met the ABC criteria.

**Conclusion:** Diabetic control rates are still below expectations, despite progress in the surveillance and control of these users in recent decades. There is still a need for greater investment in prevention strategies, control of CVR factors and earlier and more intensive pharmacological intervention to prevent and/or delay the complications of DM.





## Introdução

A incidência e as taxas de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica estão a diminuir em muitos países da Europa, contudo esta permanece uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo.<sup>1</sup> Estima-se que, em 2019, foi responsável por cerca de 18,6 milhões de mortes a nível global.<sup>2</sup> Neste sentido, é essencial identificar os indivíduos que mais beneficiarão com o tratamento de fatores de riscos cardiovasculares (RCV) modificáveis, para ser implementado um plano de tratamento e prevenir o aparecimento de DCV.<sup>1</sup>

A Diabetes *Mellitus* (DM) é um dos principais fatores de risco CV, podendo duplicar o risco de eventos CV, independentemente da presença de outros fatores de risco. A prevalência desta doença continua a aumentar em todo o mundo.<sup>3</sup>

Para calcular o RCV está preconizada a utilização do SCORE®, sistema de estimativa de risco cardiovascular europeu, que prediz o risco de evento CV fatal a 10 anos, baseando-se nas variáveis sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total (mg/dl ou mmol/l). Este risco é classificado em sete categorias, desde inferior a 1% até 15% ou mais, categorizando o risco de DCV em “baixo a moderado”, “alto” e “muito alto”.<sup>4</sup> Isto permite identificar os indivíduos com risco acrescido de DCV, definir a intensidade de intervenção terapêutica no controlo efetivo dos fatores de risco e motivar os utentes para o cumprimento das medidas modificadoras de estilos de vida e plano terapêutico.<sup>1</sup>

Para reforçar a importância da otimização dos FRCV, a Associação Americana de Diabetes (ADA), criou os critérios ABCs, em 1997, fazendo corresponder à letra “A” a hemoglobina glicada (HbA1c), definindo como alvo valores inferiores a 7%, à letra “B” o valor de pressão arterial (“*Blood pressure*”), definindo como alvo valores inferiores a 130/80mmHg e à letra “C” o Colesterol *Low-Density Lipoprotein* (LDL) considerando como alvo valores inferiores a 100mg/dl.<sup>5</sup> Atualmente sabe-se o papel fundamental que o controlo da HbA1c e da pressão arterial têm para reduzir complicações microvasculares na DM. A otimização do perfil tensional e da dislipidemia reduz o aparecimento de DCV, uma das principais causas de morte em diabéticos. Como tal, os valores alvo recomendados pela Sociedade Europeia de Cardiologia

(ESC) em 2021, apresentam um limiar mais reduzido no que concerne aos valores alvo para estes FRCV. As recomendações da ESC apontam para valores alvo de pressão arterial inferiores a 130/80mmHg para idade inferior a 65 anos e valores inferiores a 139/80mmHg para indivíduos com 65 anos ou mais, assim como valores de colesterol LDL inferiores a 70 mg/dl se RCV alto e inferiores a 55 mg/dl se RCV muito alto.<sup>1</sup>

## Objetivo

### Objetivo principal

Este trabalho teve como principal objetivo determinar a prevalência de utentes diabéticos que, no ano de 2021, atingiram alvos terapêuticos nos diferentes fatores de risco e de acordo com o seu risco cardiovascular global

### Objetivos secundários

- Determinar a prevalência de diabéticos da lista que cumpre os alvos terapêuticos de acordo com os critérios ABC, nomeadamente hemoglobina glicada (A), pressão arterial (B) e Colesterol LDL (C), estabelecidos pela ADA, em 1997, e determinar e comparar os mesmos critérios mediante os valores alvo recomendados atualmente pela ESC em 2021.
- Caracterizar retrospectivamente os utentes com Diabetes *Mellitus*, face às suas complicações micro e macrovasculares.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo analítico, realizado na USF Vale do Vouga em S. João da Madeira (ACeS Entre Douro e Vouga II).

A população estudada englobou todos os utentes inscritos na lista da OF, frequentadores da USF, com o diagnóstico de DM, com idade igual ou superior a 20 anos, e com consulta entre janeiro e outubro de 2021.

Foram excluídos do estudo todos os utentes não frequentadores da USF (por opção do utente ou por ser seguido em consulta hospitalar) durante o ano de 2021. Para o estudo foram definidas variáveis qualitativas (género, idade, fatores de risco cardiovascular, complicações macro e microvasculares) e quantitativas (risco cardiovascular (RCV) pela escala SCORE®, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, pressão arterial (PA),

taxa de filtração glomerular (TFG), microalbuminúria, colesterol total (CT), Low Density Lipoprotein (LDL), triglicérides (TRG) e HbA1c. Todos os dados foram obtidos da última consulta, que os indivíduos tiveram na USF, entre janeiro e outubro de 2021. Os valores de pressão arterial utilizados resultaram da média dos últimos dois registos no SClínico®, medidos em contexto de consulta presencial, com esfigmomanómetro automático calibrado e validado. Foram considerados os últimos valores de perfil lipídico realizados em 2021, assim como de HbA1c. Foi considerado o RCV calculado na última consulta presencial em 2021.

Os alvos terapêuticos estabelecidos basearam-se nas recomendações da ESC de 2021, nomeadamente:

- Hemoglobina glicada inferior a 7%;
- Pressão Arterial em consultório inferior a 130/80 mmHg se menos de 65 anos ou inferior a 139/80mmHg se 65 anos ou mais;
- Perímetro abdominal inferior a 102cm para o sexo masculino e inferior a 88 cm para o sexo feminino;
- IMC normal entre 18,5 e 24,9 Kg/m<sup>2</sup>;
- Colesterol total inferior a 200 mg/dl;
- Colesterol LDL inferior a 55 mg/dl se RCV muito alto e inferior a 70mg/dl se RCV alto;
- Triglicérides inferiores 150 mg/dl;
- Ausência de hábitos tabágicos ou etílicos.

A listagem dos utentes com diabetes *mellitus*, da lista da OF, foi fornecida pelo programa informático MIM@UF®. Os dados clinico-laboratoriais foram obtidos através da consulta do SClínico® (de registo clínico) e do RSE® (sistema central de registo e partilha de informação clínica) e registados numa base de dados anonimizada com recurso ao programa Microsoft Office Excel 2016®. Foi usada estatística descritiva para caracterizar a população e os dados clínicos obtidos.

## Resultados

De um total de 105 indivíduos com diabetes, foram excluídos 13, pelo que este estudo incluiu 92 utentes (n=92), destes 53,3% eram mulheres (n=49) e 46,7% eram homens (n=44).

Cerca de 27,2% (n=25) tinham idades compreendidas entre os 40-64 anos, sendo que a maioria, 58,7% (n=54),

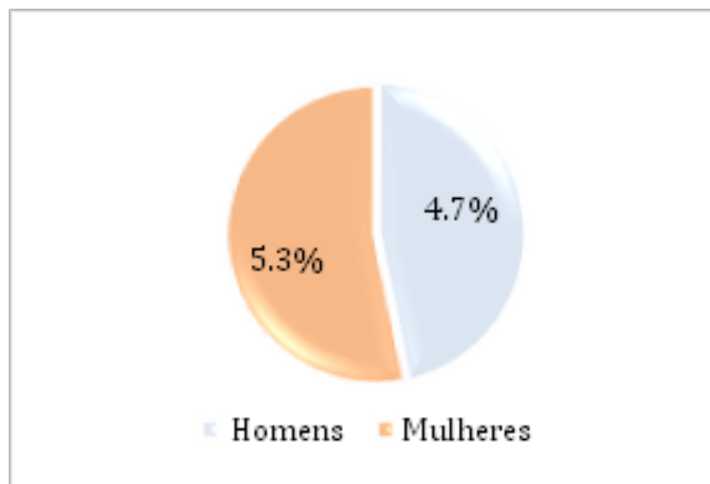


Figura 1 - Distribuição dos utentes estudados segundo sexo

se compreendia entre os 65-79 anos de idade e apenas 14,1% (n=13) tinha 80 anos ou mais, sendo a média de idades de 72 anos.

Relativamente aos fatores de risco e comorbilidades dos indivíduos incluídos no estudo, 69,6% (n=64) tinham o diagnóstico de HTA, 66,3% (n=61), de acordo com o seu risco cardiovascular, apresentavam dislipidemia, 10,9% (n=10) eram fumadores, 42,4% (n=39) tinham registo de consumos etílicos, sendo que, destes, 18,5% (n=17) consumiam menos de 100gr por semana e 2,2% (n=2) ingeria mais de 300gr de álcool por semana (valores calculados através da calculadora de consumo etílico do SClínico®).

As complicações macro e microvasculares identificadas encontram-se descritas na figura 3.

Foi determinado o RCVG dos diabéticos em estudo, verificando-se que 53,3% (n=49) apresentavam RCV muito alto e 46,7% (n=43) um RCV alto, tal como descrito na figura 4.

A tabela 5, apresenta a caracterização dos diversos fatores de risco cardiovasculares avaliados, de acordo com o atingimento dos seus alvos terapêuticos, segundo as últimas recomendações da ESC (2021).

Considerando os critérios ABC definidos em 1997, verificou-se que 25,0% dos indivíduos estudados apresentavam valores de HbA1c, pressão arterial e colesterol LDL dentro do alvo. Contudo, definindo os alvos terapêuticos, recomendados pela Sociedade Europeia de Cardiologia em 2021, determinaram-se 16,3% dos indivíduos dentro do alvo.

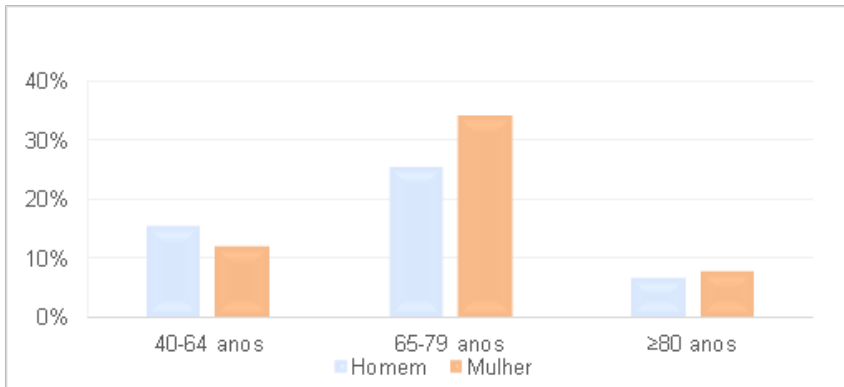


Figura 2 - Distribuição dos utentes em estudo por sexo e idades

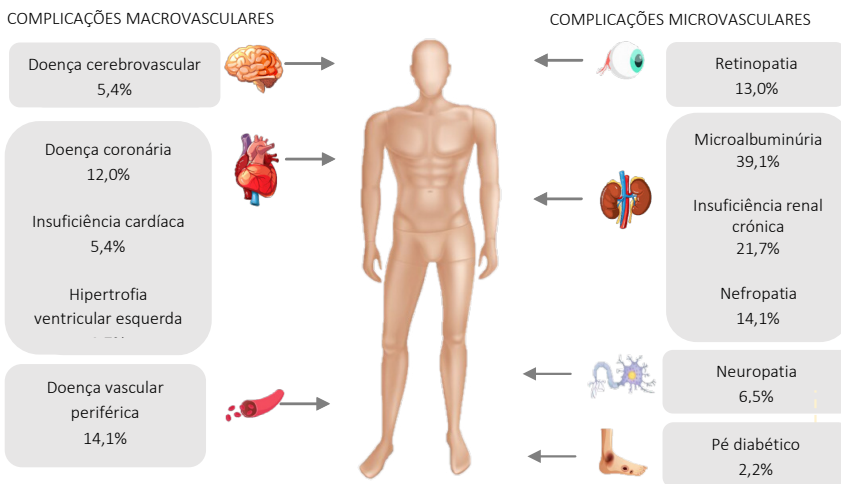


Figura 3 - Caracterização das complicações macro e microvasculares

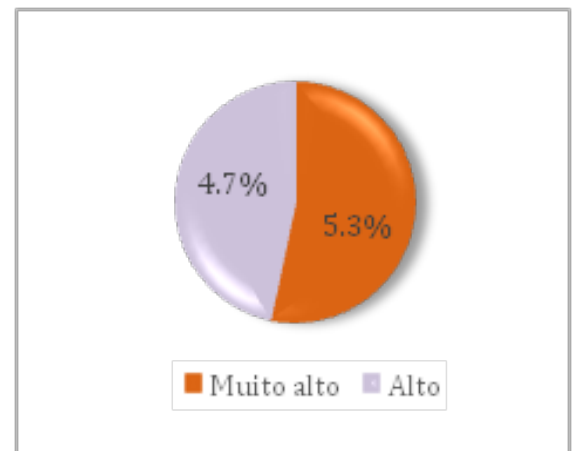


Figura 4 - Caracterização segundo o Risco Cardiovascular Global

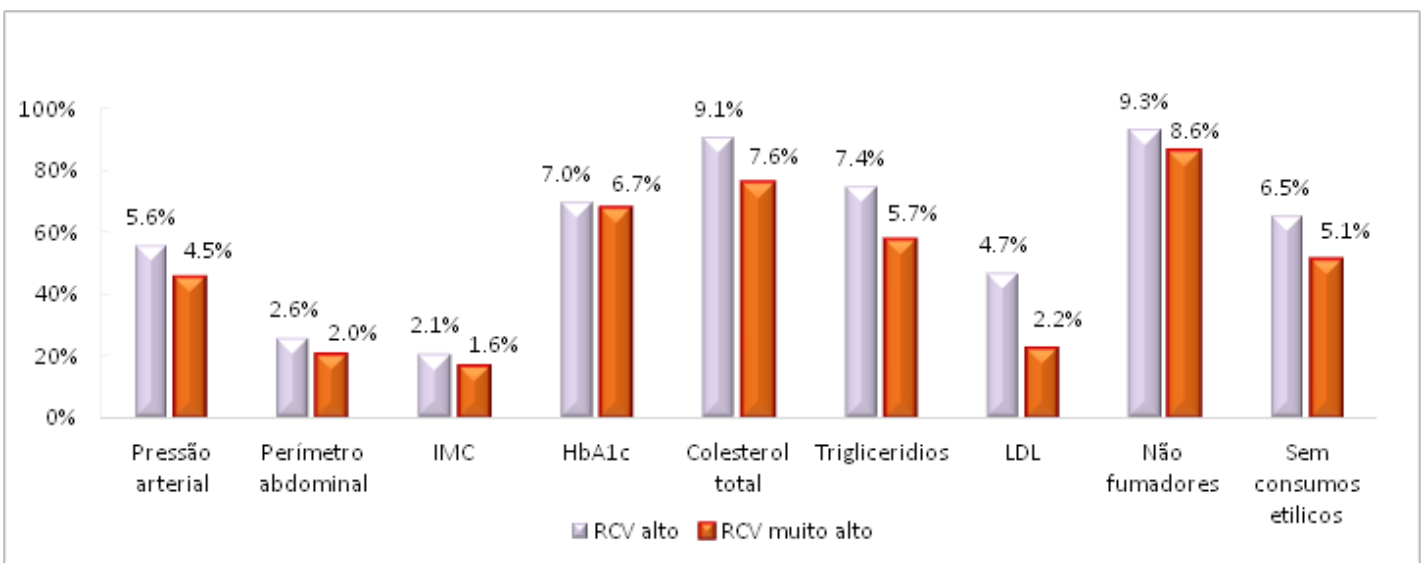


Figura 5 - Caracterização dos fatores de risco cardiovascular dentro do alvo terapêutico

## Discussão

A prevalência da DM a nível mundial continua a aumentar, levando a comunidade científica a criar medidas cada vez mais ambiciosas para prevenir e tratar os efeitos desta doença na população.

O nosso estudo permitiu apurar que apenas 68,5% dos indivíduos estudados apresentavam controlo glicémico adequado. Dos indivíduos com RCV alto 69,8% (n=30) apresentava HbA1c dentro do alvo e dos que apresentavam RCV muito alto apenas 67,3% (n=33) tinham este parâmetro dentro do alvo. Sabe-se que um bom controlo glicémico reduz as complicações microvasculares provocadas pela DM.<sup>(1)</sup> Como tal, estes valores podem justificar o predomínio das complicações microvasculares encontradas neste estudo, tanto em termos de lesão renal, em que 39,1% dos indivíduos apresentava microalbuminúria, 21,7% tinha IRC e 14,1% tinha nefropatia, como em termos de lesão ocular, em que 13,0% apresentava retinopatia e em termos de lesão nervosa, em que 6,5% tinha neuropatia e 2,2% tinha pé diabético.

De todos os FRCV modificáveis estudados, verificou-se que o IMC e o perímetro abdominal foram os que apresentaram uma menor taxa de otimização. Dos indivíduos com RCV alto, apenas 20,9% apresentava IMC normal e dos que apresentavam RCV muito alto, apenas 16,3% apresentava este FRCV dentro do alvo. Relativamente ao perímetro abdominal, são também os indivíduos com RCV muito alto, os que apresentam uma menor otimização deste fator de risco (20,4%) comparativamente aos que apresentam RCV alto (25,6%). Estes resultados podem ser justificados pela não adesão dos utentes às alterações de estilo de vida propostas em consulta, nomeadamente alteração de hábitos alimentares e prática regular de exercício físico. A normalização destes FRCV passa fundamentalmente pela mudança comportamental por parte do utente, com recurso limitado a terapêutica farmacológica, o que pode justificar estes valores.

Este estudo demonstrou um maior controlo dos valores de colesterol total (90,7%), LDL (46,5%) e triglicéridos (74,4%) nos diabéticos com RCV alto, comparativamente aos indivíduos com RCV muito alto (75,5%; 22,4% e 57,1% respetivamente). O facto de ser recomendado um valor alvo de LDL tão baixo (inferior a 55mg/dl)

no que concerne aos indivíduos com RCV muito alto, talvez justifique o número reduzido de utentes com este fator de risco controlado. Reforça ainda a necessidade de uma maior intervenção em termos de tratamento não farmacológico e terapêutica farmacológica perante estes indivíduos.

Relativamente aos valores de pressão arterial, apenas 55,6% dos indivíduos com RCV alto e 44,9% dos que têm RCV muito alto apresentaram valores dentro do alvo recomendado para indivíduos com DM. Contudo, estes valores de pressão arterial foram medidos em consultório pelo que não excluem valores de HTA da bata branca, condicionando de certa forma a interpretação dos resultados obtidos.

Dos diabéticos estudados, constata-se que aqueles que apresentam um risco cardiovascular muito alto, são também aqueles que apresentam menos FRCV dentro do alvo recomendado. Isto reforça a necessidade do tratamento intensivo dos fatores de risco destes indivíduos.

Tendo em conta os valores alvo definidos inicialmente para os critérios ABC, verificou-se uma maior prevalência de utentes otimizados neste estudo (25,0%), comparativamente ao estudo STARK (18,8%)<sup>5</sup>. Contudo, definindo os valores alvo, de acordo com as últimas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (2021), apenas 16,3% dos indivíduos do nosso estudo cumprem os alvos definidos, traduzindo a descida contínua que os alvos terapêuticos sofreram ao longo dos últimos anos, na tentativa de prevenir e reduzir o número de eventos CV.

## Conclusão

A diabetes permanece uma doença complexa, de difícil gestão, tanto para o utente e família, como para os profissionais de saúde. A melhoria das taxas de controlo da DM e FRCV ao longo das últimas décadas levou à diminuição das complicações e mortalidade dos indivíduos com DM. A diminuição das taxas de amputação, doença renal em estadios terminais e morte dos indivíduos com DM refletem o efeito da otimização dos valores alvo estabelecidos para múltiplos fatores de risco.<sup>3</sup>

Os contínuos esforços da comunidade científica em





prevenir e reduzir o número de eventos CV traduz-se na descida contínua dos limiares dos alvos terapêuticos para vários fatores de risco, nomeadamente B (pressão arterial) e C (colesterol LDL), tornando este controlo cada vez mais ambicioso. Os efeitos provocados pela pandemia são notórios, no que diz respeito ao aumento do sedentarismo, erros alimentares e agravamento dos níveis de adesão terapêutica por parte da população. Este estudo realça ainda a dificuldade na adesão e modificação de estilos de vida por parte dos utentes, durante tempo continuado. Continua a ser necessário um maior investimento em estratégias de prevenção, controlo dos FRCV e intervenção farmacológica mais precoce e intensiva para prevenir e/ou atrasar as complicações da DM, especialmente no que diz respeito ao excesso ponderal e obesidade, dislipidemia e controlo do perfil tensional e glicémico.

### **Bibliografia**

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–337.
2. Cardiovascular ESC. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439–54.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323.
4. Cardiovascular R. Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE ( Systematic Coronary Risk Evaluation) Risco Cardiovascular Médicos e Enfermeiros do Sistema Nacional de Saúde Departamento da Qualidade na Saúde ( dqs@dgs.pt ). 2013;1–13.
5. Casagrande SS, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2271–9.

# OS EFEITOS AGUDOS DO CONSUMO DO TABACO NA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM JOVENS ADULTOS

## ACUTE EFFECTS OF SMOKING ON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN YOUNG ADULTS

Joana Dias Costa – Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias – Instituto Politécnico de Castelo Branco, BSc Student Fisiologia Clínica; [jdiascostaa@gmail.com](mailto:jdiascostaa@gmail.com)

Bruno Valentim – Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias – Instituto Politécnico de Castelo Branco, MSc Arritmologia

Patrícia Coelho – Sport, Health & Exercise Unit (SHERU) | Qualidade de Vida no Mundo Rural (QRural) – Instituto Politécnico de Castelo Branco, PhD Biomedicina

Francisco Rodrigues – Qualidade de Vida no Mundo Rural (QRural) Sport, Health & Exercise Unit (SHERU), Instituto Politécnico de Castelo Branco, PhD Saúde Pública

Joana Pires, Instituto Politécnico de Castelo Branco, MSc Ciências do Sono, PhD Student

<https://doi.org/10.58043/rphrc.74>

### Resumo

**Introdução:** O tabaco (*Nicotiana tabacum*) é uma planta psicoativa, cuja principal substância química é a nicotina, a qual é extremamente viciante. Os fumadores apresentam o dobro do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares comparativamente com os não fumadores. Ao nível do sistema cardiovascular, sendo a nicotina uma substância simpaticomimética, promove a libertação de catecolaminas, epinefrina e norepinefrina, ativadas pelo sistema nervoso simpático. Esta ativação do sistema nervoso simpático é responsável pelo aumento da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). O estudo tem como objetivo perceber se o consumo do tabaco tem um impacto agudo nos valores da PA e FC.

**Material e métodos:** O presente estudo foi do tipo observacional, transversal e analítico. A amostra é constituída por 28 jovens adultos, de ambos os sexos, entre os 18 e 30 anos. A PA e FC foram avaliadas com recurso ao exame de diagnóstico de monitorização ambulatória da pressão arterial, Welch Allyn ABPM6100. A PA e FC foram avaliadas antes, durante e após o ato de fumar.

**Resultados:** Registou-se um aumento significativo dos valores da PAS, PAD e FC, durante o ato de fumar, nos dois cigarros, com valores médios máximos (1º cigarro: PAS 133,21 mmHg, PAD 81,57 mmHg e FC 98,93 bpm; 2º cigarro: PAS 132,82 mmHg, PAD 78,89 mmHg e FC 92,46 bpm). Após o ato de fumar, verificou-se uma diminuição significativa da PA e FC aos 15 minutos de recuperação, com valores médios mínimos na 3ª avaliação (1º cigarro: PAS 126,43 mmHg, PAD 75,79 mmHg e FC 83,82 bpm; 2º cigarro: PAS 126,43 mmHg, PAD 76,14 mmHg e FC 83,79 bpm). Relativamente aos valores referentes ao momento antes de fumar cada cigarro, observou-se que a PAS, PAD foram superiores no 2º cigarro relativamente ao 1º cigarro.

**Discussão:** Durante o ato de fumar, nos dois cigarros, verificaram-se diferenças significativas para a PAS, PAD e FC, quando comparados o momento antes de fumar com a 1ª avaliação no ato de fumar. A nicotina presente no cigarro promove a libertação de neurotransmissores, norepinefrina e epinefrina, ativados pelo sistema nervoso simpático, sendo responsável pelo aumento da PA e FC.

**Conclusão:** O início do ato de fumar está associado a um aumento dos valores da PA e FC, diminuindo após fumar um cigarro.

### Abstract

**Introduction:** Tobacco (*Nicotiana tabacum*) is a psychoactive plant, whose main chemical is nicotine, which is extremely addictive. Smokers have twice the risk of developing cardiovascular disease compared to non-smokers. At the level of the cardiovascular system, nicotine being a sympathicmimetic substance, it promotes the release of catecholamines, epinephrine and norepinephrine, activated by the sympathetic nervous system. This activation of the sympathetic nervous system is responsible for increased heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). The study aims to understand whether tobacco consumption has an acute impact on BP and HR values.

**Material and methods:** The present study was observational, cross-sectional and analytical. The sample consisted of 28 young adults, of both sexes, between 18 and 30 years of age. BP and HR were evaluated using the diagnostic examination of ambulatory blood pressure monitoring, Welch Allyn ABPM6100. BP and HR were evaluated before, during and after smoking.

**Results:** There was a significant increase in SBP, DBP and HR values during smoking in both cigarettes, with maximum mean values (1st cigarette: SBP 133.21 mmHg, DBP 81.57 mmHg and HR 98.93 bpm; 2nd cigarette: SBP 132.82 mmHg, DBP 78.89 mmHg and HR 92.46 bpm). After smoking, there was a significant decrease in BP and HR at 15

### Palavras-Chave:

Tabagismo,  
Pressão Arterial,  
Frequência Cardíaca,  
Hipertensão Arterial



minutes of recovery, with minimum mean values in the 3rd evaluation (1st cigarette: SBP 126.43 mmHg, DBP 75.79 mmHg and HR 83.82 bpm; 2nd cigarette: SBP 126.43 mmHg, DBP 76.14 mmHg and HR 83.79 bpm). Regarding the values referring to the moment before smoking each cigarette, it was observed that SBP, DBP were higher in the 2nd cigarette compared to the 1st cigarette.

**Keywords:**

Smoking,  
Blood Pressure,  
Heart Rate,  
Hypertension

**Discussion:** During the act of smoking, in both cigarettes, there were significant differences for SBP, DBP and HR, when compared the moment before smoking with the 1st evaluation at the time of smoking. The nicotine present in cigarettes promotes the release of neurotransmitters, norepinephrine, and epinephrine, activated by the sympathetic nervous system, being responsible for the increase in BP and HR.

**Conclusion:** The beginning of smoking is associated with an increase in BP and HR values, decreasing after smoking.

**Introdução**

Na Europa, desde meados do séc. XVI, o tabaco foi consumido sob a forma de rapé, charutos e cachimbo. O consumo de tabaco sob a forma de cigarros expandiu-se e tornou-se uma realidade a partir de 1881, com a invenção da máquina de enrolar tabaco(1).

O tabaco (*Nicotiana tabacum*) é uma planta psicoativa, cuja principal substância química é a nicotina, a qual é extremamente viciante(2).

De acordo com a Lei n.º 63/2017, os cigarros fabricados na União Europeia, podem conter até 1mg de nicotina por cigarro(3). Geralmente, um cigarro é fumado em 5 minutos. A literatura refere, o tempo entre a inalação do fumo do tabaco e a total absorção da nicotina pelo organismo é menos de 10 segundos(2). O tempo de eliminação da meia-vida da nicotina é de 2 horas, aproximadamente, após o indivíduo parar de fumar(4).

Ao nível do sistema cardiovascular, sendo a nicotina uma substância simpaticomimética, promove a libertação de catecolaminas, epinefrina e norepinefrina, ativadas pelo sistema nervoso simpático. Esta ativação do sistema nervoso simpático é responsável pelo aumento da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA)(5,6). Estima-se que a PA e FC voltem aos valores basais somente após 20 minutos(5).

A elevada capacidade para o consumo de tabaco induzir dependência física e psicológica é preocupante, tendo grande impacto na forte dependência pelos seus consumidores(1). O consumo de tabaco é considerado uma pandemia e é encarada como uma prioridade de saúde pública, sendo considerado um fator de risco modificável para a doença cardiovascular e responsável por 5,4 milhões de mortes a nível mundial(7,8).

De acordo com o Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo, mais de 90% dos fumadores

portugueses começam a fumar antes dos 25 anos. Na Europa, e particularmente em Portugal, 51% dos jovens começam a fumar entre os 15-18 anos, a maioria do sexo masculino(7).

O aumento do consumo do tabaco em jovens adultos tem sido crescente, apesar das mensagens nos maços de cigarro e das campanhas de consciencialização para as co-morbilidades e consequências associadas. A cessação tabágica é importante para a saúde do fumador, a fim de prevenir doenças associadas ao tabagismo como, por exemplo, cancro do pulmão, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC)(1).

Guido Grassi et al, estudaram 10 fumadores normotensos, verificaram que o primeiro cigarro aumentou a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e FC, sendo que estas alterações foram acompanhadas de uma subida dos níveis de norepinefrina e epinefrina no plasma. Isto comprova que as catecolaminas são responsáveis pela variação da PA e FC(9). Um estudo desenvolvido por Raffaele de Cesaris et al, corrobora os resultados do estudo anteriormente apresentado, acrescentando ainda que, os valores de base da PA e FC no segundo cigarro, são superiores aos valores monitorizados aquando do fumar do primeiro cigarro(10).

É importante referir que os fumadores apresentam o dobro do risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) comparativamente com os não fumadores(10).

O presente estudo tem como principal finalidade perceber se o consumo do tabaco tem um impacto agudo nos valores da PA e FC.

**Materiais e Métodos**

Este estudo é constituído por 28 jovens adultos, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 18 e 30 anos, que frequentam o Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Todos os indivíduos tinham de ser fumadores diários, com idades compreendidas entre os 18 e 30 anos. Eram excluídos os sujeitos que tivessem ingerido bebidas alcoólicas, café, bebidas energéticas, 1 hora antes do estudo; indivíduos que tomassem fármacos que afetassem o sistema nervoso e que tomassem medicação para a hipertensão arterial.

Os valores da PA e FC foram avaliados com recurso ao exame de diagnóstico de monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA), Welch Allyn ABPM6100®, aplicado no braço não dominante, com a braçadeira adequada ao tamanho do braço. Programou-se o aparelho, para efetuar medições de 5 em 5 minutos.

Numa primeira fase, foi entregue o consentimento de informado com uma breve explicação do estudo.

Indicou-se ao indivíduo para permanecer sentado em repouso, sem falar e evitar a utilização do telemóvel. O tabaco fornecido foi Chesterfield vermelho, com 0,8mg de nicotina, 2 cigarros a cada participante.

Colocou-se o aparelho de MAPA, seguido de repouso de 10 minutos. Ao longo do primeiro cigarro, houve três

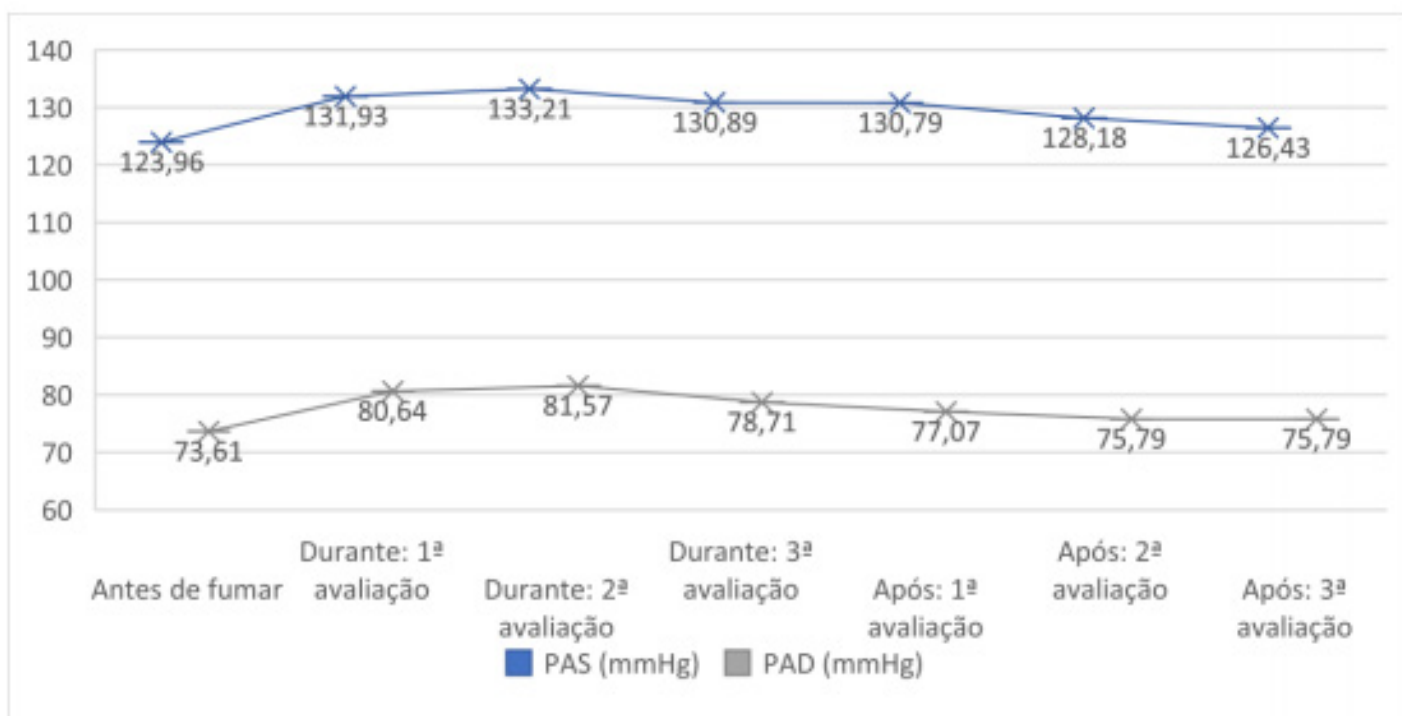
momentos de avaliação: 1) antes de fumar; 2) durante o fumar, definiu-se um tempo de cinco minutos: 2 medições extras (1m30seg e 3m) e no fim do cigarro (após 5 minutos); 3) após fumar (tempo de recuperação) de 15 minutos, para estabilização a PA e FC (5 em 5 minutos). De imediato, iniciou-se o segundo cigarro: durante e após fumar, com as medições descritas acima. Para facilitar o registo de todos os momentos de avaliação da PA e FC.

Sucessivamente, aplicou-se o questionário abrangendo dados demográficos, possíveis fatores de risco e história familiar de doenças cardiovasculares.

#### Resultados

O presente estudo é constituído por 28 jovens adultos (n = 28), com uma média de idades de 22,29 anos (mínimo: 19 anos e máximo: 29 anos), onde o sexo feminino (n=17, 60,70%) prevaleceu em relação ao sexo masculino (n=11, 39,30%).

A maioria dos indivíduos não tinha qualquer dos fatores de risco cardiovasculares conhecidos. Confirmou-se apenas 1 indivíduo com diabetes Mellitus



**Gráfico 1** – Variação da pressão arterial sistólica e diastólica antes, durante e após o fumar do 1º cigarro.

**Legenda:** PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica; mmHg - Milímetro de mercúrio



e 2 indivíduos sedentários.

Relativamente à história familiar de doença cardiovascular, confirmou-se a história familiar de HTA em mais de 2/3 da amostra (n=19, 67,9%).

De acordo com o gráfico 1, verificou-se uma tendência crescente nos valores tensionais com o início do ato de fumar, confirmando-se valores médios máximos durante a 2ª avaliação (PAS 133,21 mmHg e PAD 81,57 mmHg). Por outro lado, após o ato de fumar, confirmou-se uma tendência decrescente dos valores tensionais, verificando-se valores médios mínimos de PAS e PAD na 3ª e última avaliação (126,43 mmHg e 75,79 mmHg, respetivamente).

Constatou-se que todas as relações entre os momentos

estudados apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Verificou-se aumento estatisticamente significativo (tanto da PAS como da PAD), quando comparados valores tensionais antes de fumar com os vários momentos do ato de fumar. Da mesma forma, confirmou-se uma diminuição estatisticamente significativa, quando comparados os valores tensionais da 3ª avaliação durante o ato de fumar e 15 minutos após o consumo (Tabela 5).

Contrariamente ao 1º cigarro consumido, no ato de fumar o 2º cigarro aparenta ocorrer estabilização dos valores tensionais sistólicos e diastólicos, embora com médias máximas semelhantes ao 1º cigarro (PAS 132,82 mmHg e PAD 78,89 mmHg), neste caso durante a 1ª avaliação.

**Tabela 1 - Relação da pressão arterial sistólica e diastólica em diferentes momentos de avaliação no 1º cigarro (n=28, p-value < 0,05).**

Variáveis	Momento	Média (mmHg)	P-value
PAS	Antes de fumar	123,96 ± 13,03	<b>0,0001</b>
	Durante: 1ª avaliação	131,93 ± 12,75	
PAD	Antes de fumar	73,61 ± 8,95	<b>0,0001</b>
	Durante: 1ª avaliação	80,64 ± 10,04	
PAS	Antes de fumar	123,96 ± 13,03	<b>0,0001</b>
	Durante: 2ª avaliação	133,21 ± 13,02	
PAD	Antes de fumar	73,61 ± 8,95	<b>0,0001</b>
	Durante: 2ª avaliação	81,57 ± 8,45	
PAS	Durante: 3ª avaliação	130,89 ± 13,56	<b>0,049</b>
	Após: 3ª avaliação	128,11 ± 12,31	
PAD	Durante: 3ª avaliação	78,71 ± 8,58	<b>0,010</b>
	Após: 3ª avaliação	75,79 ± 8,15	

**Legenda:** PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica; mmHg - Milímetro de mercúrio



No entanto, olhando para os valores tensionais após o ato de fumar, confirma-se novamente uma tendência decrescente nos valores da PAS e PAD, verificando-se médias mais baixas na última e 3ª avaliação (PAS 126,43 mmHg e PAD 76,14 mmHg). (Gráfico 2)

De forma a perceber se existe relação entre o momento da 3ª avaliação após 1º cigarro e os vários momentos associados ao consumo do 2º cigarro recorreu-se à tabela 6. Constatando-se que todas as relações estudadas foram estatisticamente significativas.

Verificaram-se diferenças significativas associadas ao aumento das PAS e PAD durante o ato de fumar o 2º cigarro quando comparadas com 3ª avaliação após 1º cigarro, assim como diferenças significativas associadas à diminuição da PAS quando comparada à 3ª avaliação no consumo e a 3ª avaliação após consumo. A variável PAD na 3ª avaliação durante o ato de fumar e na última avaliação após o ato registou uma diminuição, porém não apresenta significado estatístico ( $p=0,081$ ).

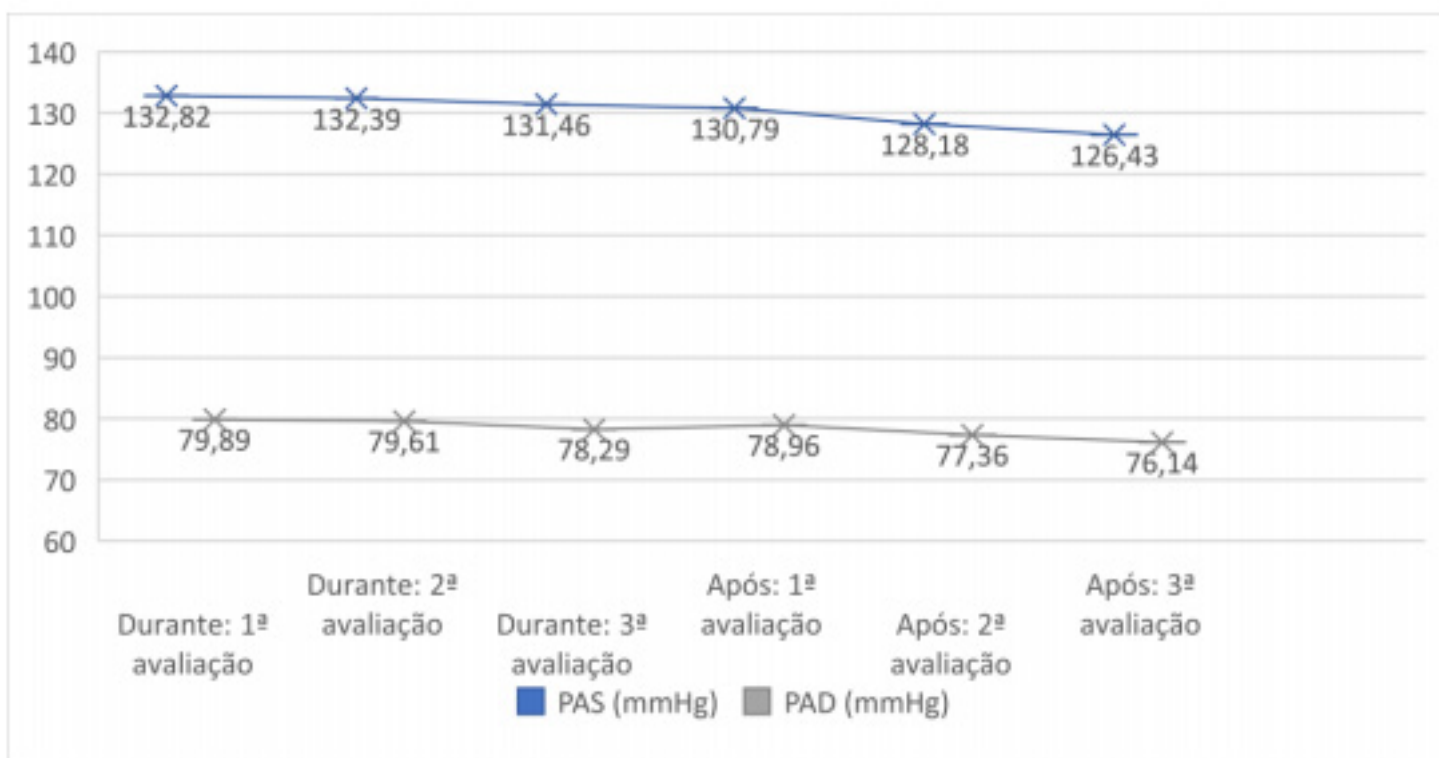
No gráfico 3 confirmou-se uma tendência crescente nos valores da FC com o início do ato de fumar,

verificando-se valores médios máximos durante a 2ª avaliação (98,93 bpm). Relativamente ao momento após o ato de fumar, regista-se uma tendência decrescente, verificando-se valores médios mínimos da FC durante 3ª avaliação (83,82 bpm).

No 2º cigarro, verificou-se uma tendência crescente nos valores da FC com o início do ato de fumar, verificando-se valores médios máximos durante a 2ª avaliação (92,46 bpm). Relativamente ao momento após o ato de fumar, regista-se uma tendência decrescente, verificando-se valores médios mais baixos da FC durante 3ª avaliação (83,79 bpm) (Gráfico 4).

Tendo em conta a variação da FC ao longo dos dois cigarros, verificou-se a relação entre si, recorrendo-se às tabelas 7 e 8.

Analisando a tabela 7, constatou-se significância estatística em todos os momentos comparados. Comparando os valores da FC verificou-se significado estatístico entre o momento antes de fumar e 2ª avaliação durante o consumo ( $p= 0,0001$ ), apresentando valores superiores com o ato de fumar. Existiu também



**Gráfico 2** – Variação da pressão arterial sistólica e diastólica antes, durante e após o consumo do 2º cigarro.

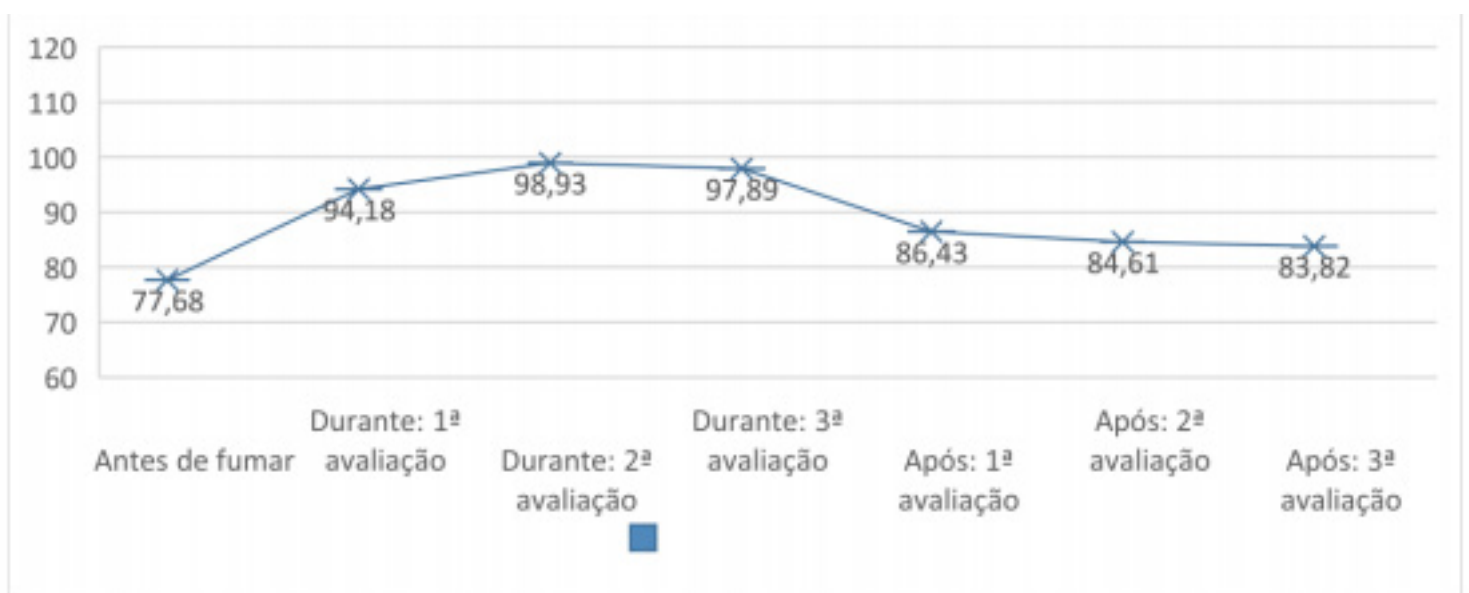
**Legenda:** PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica; mmHg - Milímetro de mercúrio



**Tabela 2** - Relação da pressão arterial sistólica e diastólica em diferentes momentos de avaliação no 2º cigarro (n=28, p- value < 0,05).

Variáveis	Momento	Média (mmHg)	P-value
<b>PAS</b>	Após: 3ª avaliação (1º cigarro)	128,11 ± 12,31	<b>0,001</b>
	Durante: 1ª avaliação (2º cigarro)	132,82 ± 12,56	
<b>PAD</b>	Após: 3ª avaliação (1º cigarro)	75,79 ± 8,15	<b>0,003</b>
	Durante: 1ª avaliação (2º cigarro)	79,89 ± 9,55	
<b>PAS</b>	Após: 3ª avaliação (1º cigarro)	128,11 ± 12,31	<b>0,005</b>
	Durante: 2ª avaliação (2º cigarro)	132,39 ± 12,37	
<b>PAD</b>	Após: 3ª avaliação (1º cigarro)	75,79 ± 8,15	<b>0,0001</b>
	Durante: 2ª avaliação (2º cigarro)	79,61 ± 8,53	
<b>PAS</b>	Durante: 3ª avaliação (2º cigarro)	131,46 ± 13,01	<b>0,001</b>
	Após: 3ª avaliação (2º cigarro)	126,43 ± 9,96	
<b>PAD</b>	Durante: 3ª avaliação (2º cigarro)	78,29 ± 8,99	0,081
	Após: 3ª avaliação (2º cigarro)	76,14 ± 8,60	

**Legenda:** PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica; mmHg - Milímetro de mercúrio



**Gráfico 3** - Variação da frequência cardíaca antes, durante e após fumar o 1º cigarro

**Legenda:** FC - Frequência Cardíaca; bpm - Batimento por minuto

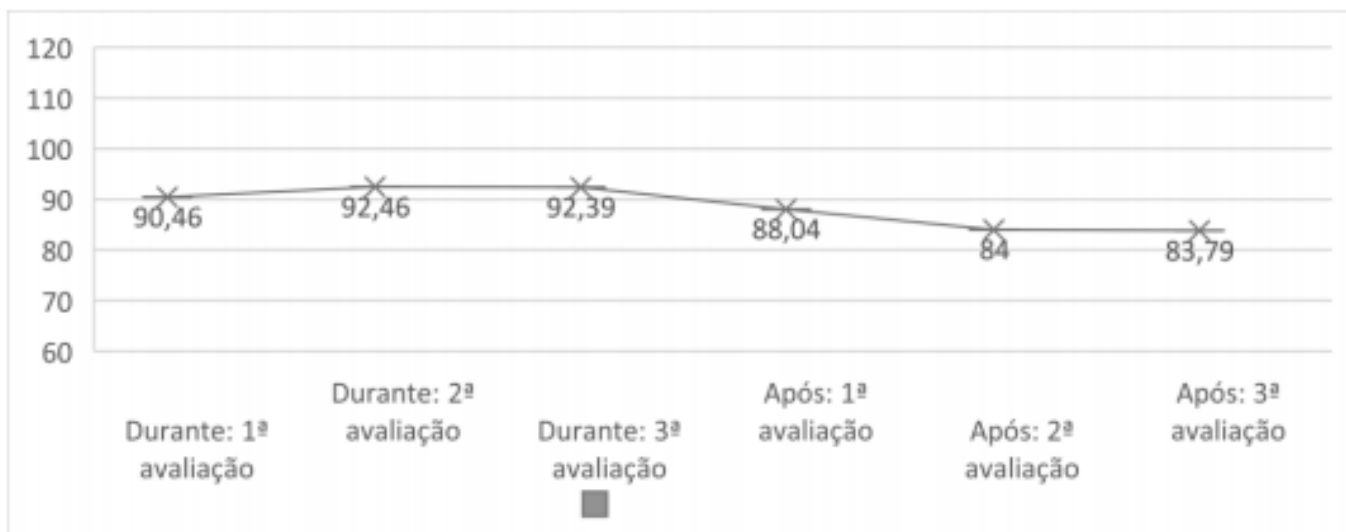


Gráfico 4 - Variação da frequência cardíaca antes, durante e após fumar o 2º cigarro.

Legenda: FC – Frequência Cardíaca; bpm – Batimento por minuto

Tabela 3 - Relação da frequência cardíaca em diferentes momentos de avaliação no 1º cigarro (n=28, p-value < 0,05).

Variáveis	Momento	Média (bpm)	P- value
FC	Antes de fumar	77,68 ± 12,76	0,0001
	Durante: 1ª avaliação	94,1 ± 16,05	
FC	Antes de fumar	77,68 ± 12,76	0,0001
	Durante: 2ª avaliação	98,93 ± 16,15	
FC	Durante: 3ª avaliação	97,89 ± 16,99	0,0001
	Após: 3ª avaliação	83,82 ± 11,83	

Legenda: FC – Frequência Cardíaca; bpm – Batimento por minuto

diminuição significativa em relação à 3ª avaliação durante o ato e nos 15 minutos de recuperação (0,0001).

Analisando a tabela 8, verificou-se significância estatística em todas as relações associadas ao consumo do 2º cigarro. Constatou-se um aumento significativo da FC em relação ao valor antes de fumar com a 2ª avaliação durante o ato de fumar.

Confirmou-se igualmente significado estatístico entre 3ª avaliação durante o ato de fumar e a última avaliação após o ato, associada a uma diminuição da FC.

Tendo em conta a amostra total, constatou-se evidência estatística significativa dos valores obtidos entre os momentos de avaliação. Verificou-se que os valores da PAS, PAD e FC antes de fumar foram superiores no 2º cigarro relativamente ao 1º cigarro (ver tabela 9).

### Discussão

Relativamente ao comportamento da PA e FC antes do início do ato de fumar os dois cigarros, constatou-se que os valores basais antes de fumar o segundo cigarro



**Tabela 4 - Relação da frequência cardíaca em diferentes momentos de avaliação no 2º cigarro (n=28, p-value < 0,05).**

Variáveis	Momento	Média (bpm)	P- value
FC	Após: 3ª avaliação (1º cigarro)	83,82 ± 11,83	<b>0,0001</b>
	Durante: 1ª avaliação (2º cigarro)	90,46 ± 14,89	
FC	Após: 3ª avaliação (1º cigarro)	83,82 ± 11,83	<b>0,0001</b>
	Durante: 2ª avaliação (2º cigarro)	92,46 ± 14,76	
FC	Durante: 3ª avaliação	92,39 ± 13,98	<b>0,0001</b>
	Após: 3ª avaliação	83,79 ± 13,05	

Legenda: FC – Frequência Cardíaca; bpm – Batimento por minuto

**Tabela 5 - Representação da significância estatística entre o momento antes de fumar de cada cigarro (1º e 2º cigarro) e variáveis pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca (n=28, p-value < 0,05).**

Momento	Variáveis	p-value
Antes de fumar e após: 3ª avaliação	PAS	<b>0,008</b>
	PAD	<b>0,030</b>
	FC	<b>0,0001</b>

Legenda: PAS – Pressão Arterial Sistólica; PAD – Pressão Arterial Diastólica; FC – Frequência Cardíaca

foram superiores (PAS p= 0,008; PAD p= 0,030; FC p= 0,0001) comparativamente ao 1º cigarro. Os resultados do presente estudo são corroborados pelo estudo de Decesaris et al, que incluiu 40 indivíduos (10 fumadores normotensos, 10 não fumadores normotensos, 10 fumadores hipertensivos e 10 não fumadores hipertensivos)(10). Este comportamento pode ser provocado pelo efeito duradouro da nicotina, uma vez que o tempo de eliminação desta é de 2 horas, aproximadamente, após o indivíduo parar de fumar(4). Associado à variação da PA e FC, salientou-se um aumento dos valores da PAS (1º cigarro p= 0,0001; 2º cigarro p= 0,001), PAD (1º cigarro p= 0,0001; 2º cigarro p= 0,003) e FC (1º e 2º cigarro p= 0,0001) com o início do ato de fumar, em cada cigarro. A nicotina presente no cigarro promove a libertação de catecolaminas, ativadas

pelo sistema nervoso simpático, sendo responsável pelo aumento da PA e FC(11,12). De acordo com Grassi et al, que estudou 9 fumadores diários normotensos, verificou que a PA e FC aumentaram após o primeiro cigarro. Este incremento foi acompanhado pelo aumento acentuado de norepinefrina e epinefrina, responsáveis pelo aumento das variáveis em análise(9). Observou-se que os valores tensionais máximos atingiram-se na 2ª avaliação, durante o 1º cigarro (PAS e PAD p= 0,0001). Contudo, este comportamento não se verificou no 2º cigarro, os valores tensionais máximos obtiveram-se na 1ª avaliação (PAS p= 0,005; PAD p= 0,0001). O valor máximo da FC, em ambos os cigarros, foi atingido na 2ª avaliação. O aumento dos valores da PAS e PAD na 1ª avaliação durante o ato de fumar no 2º cigarro, acontece devido ao efeito

prolongado da nicotina na corrente sanguínea, já explicado anteriormente. Gropelli et al estudaram 16 fumadores saudáveis que fumam mais de 20 cigarros por dia, comprovam os dados encontrados no 1º cigarro. O aumento dos parâmetros PAS, PAD e FC, ocorreram aos 2,5 minutos(13). Decesaris et al revela resultados semelhantes, o ato de fumar provocou um aumento das variáveis em estudo entre os 2 e 4 minutos(10).

Relativamente ao tempo de recuperação, verificou-se a diminuição da PA e FC ao longo dos 15 minutos. Todavia, o valor mantém-se aumentados comparativamente aos valores basais antes de fumar. Omvik et al corroboram os dados obtidos, após fumar um cigarro os valores da PA e FC decrescem(14).

Após interpretação de todos os resultados, confirma-se que o consumo de tabaco, influência o comportamento da PA e FC.

### Conclusão

O presente estudo verificou que existe uma relação direta entre o consumo de tabaco e a PAS, PAD e FC, e consequente aumento dos valores supracitados, de forma aguda. Após o ato de fumar, os valores da PA e FC diminuíram, permanecendo aumentados em relação aos valores antes de fumar, devido ao efeito duradouro da nicotina.

### Bibliografia

1. Histórico/Saúde/DH | ACT BR [Internet]. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://actbr.org.br/historico-saude-dh>
2. Atlas T. 7. Addiction to Nicotine. World Heal Organ. 7:137–50.
3. 4455 ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA.
4. Marques ACPR, Campana A, De Paula Gigliotti A, Lourenço MTC, Ferreira MP, Laranjeira R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2001;23(4):200–14.
5. Cryer PE, Haymond MW, Santiago J V., Shah SD. Norepinephrine and Epinephrine Release and Adrenergic Mediation of Smoking-Associated Hemodynamic and Metabolic Events. N Engl J Med [Internet]. 1976 Sep 9 [cited 2021 May 28];295(11):573–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197609092951101>

6. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla G, Mancia G. Cigarette smoking and the adrenergic nervous system. Clin Exp Hypertens [Internet]. 1992 [cited 2021 May 28];A14(1–2):251–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10641969209036186>
7. Nunes E, Miguel N, Nogueira JP, Farinha CS, Soares AP, Oliveira AL, et al. PORTUGAL Prevenção e Controlo do Tabagismo em Números - 2015, Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo. Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 16];102. Available from: <http://www.dgs.pt>
8. Com R. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. Heal (San Fr. 2006;
9. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. Circulation [Internet]. 1994 [cited 2020 Dec 13];90(1):248–53. Available from: <http://ahajournals.org>
10. De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, Bonfantino M V., Andriani A. Cardiovascular effects of cigarette smoking. Cardiology [Internet]. 1992 [cited 2020 Dec 20];81(4–5):233–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1301248/>
11. Cryer PE, Haymond MW, Santiago J V., Shah SD. Norepinephrine and Epinephrine Release and Adrenergic Mediation of Smoking-Associated Hemodynamic and Metabolic Events. N Engl J Med [Internet]. 1976 Sep 9 [cited 2020 Dec 13];295(11):573–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/950972/>
12. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla G, Mancia G. Cigarette smoking and the adrenergic nervous system. Clin Exp Hypertens [Internet]. 1992 [cited 2020 Dec 13];A14(1–2):251–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1541039/>
13. Gropelli A, Giorgi D, Omboni S, Parati G, Manciat G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. J Hypertens [Internet]. 1992 [cited 2020 Dec 20];10(5):495–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1317911/>
14. Omvik P. How smoking affects blood pressure. Blood Press. 1996;5(2):71–7.



# SARS-COV-2: UM INTRUSO NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

## SARS-COV-2: AN INTRUDER IN THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM

Inês Cunha<sup>1</sup>, Daniel Aparício<sup>1</sup>, Andreia Lopes<sup>1</sup>, Inês Bagnari<sup>2</sup>, Joana Cunha<sup>1</sup>, Rui Marques<sup>3</sup>, Vera Romão<sup>4</sup>.

1 – Interna/o de formação específica de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

2 – Interna de formação específica de Cirurgia Geral, Hospital de Santo Espírito de Angra do Heroísmo.

3 – Assistente hospitalar graduado de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

4 – Assistente hospitalar de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

Contactos da 1ª autora:

Morada: Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Avenida Rei Dom Duarte, 3504-509, Viseu, Portugal.

E-mail: inesfroiscunha@hotmail.com

<https://doi.org/10.58043/rpbr.76>

### Resumo

**Introdução:** O novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) utiliza a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2) para entrar nas células. Teoriza-se que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs II) possam aumentar a expressão desta enzima, levantando a hipótese destes fármacos aumentarem a suscetibilidade à coronavirus disease 2019 (COVID-19) e se associarem a um pior prognóstico desta doença. Contudo, estudos subsequentes mostram efeitos neutros destes fármacos e outros até benéficos, tornando-se essencial mais investigação para apurar o real impacto destas classes de fármacos na apresentação, curso e prognóstico da COVID-19.

**Objetivo:** Nos doentes internados por COVID-19, analisar as diferenças entre o grupo de doentes que realizava IECAs ou ARAs II (gIECA/ARA) e o grupo que não realizava estes fármacos (gNãoIECA/ARA), quanto a características demográficas, prevalência de comorbilidades, presença de sintomas mais frequentes de COVID-19, alterações analíticas, gasométricas e radiológicas, sobreinfecção bacteriana, necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos, duração do internamento e mortalidade.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo dos doentes internados por COVID-19, no Centro Hospitalar Tondela-Viseu, de 15 de Março a 18 de Maio de 2020, com recurso aos dados dos processos clínicos do Clínico e ALERT<sup>®</sup> e análise estatística através do programa SPSS<sup>®</sup>.

**Resultados:** Dos 89 doentes incluídos no estudo, 38.20% eram mulheres. A idade média dos doentes foi de  $73.26 \pm 16.26$  anos. Cinquenta e cinco por cento eram hipertensos e 33.71% dos doentes da amostra estavam sob IECAs ou ARAs II. A média de idades foi idêntica nos dois grupos ( $77.93 \pm 10.40$  no gIECA/ARA vs  $70.88 \pm 18.17$  anos no gNãoIECA/ARA,  $p=0.264$ ); 46.67% eram mulheres no gIECA/ARA e 33.90% no gNãoIECA/ARA ( $p=0.241$ ). A prevalência de diabetes mellitus (DM) foi superior no gIECA/ARA (43.33 vs 22.03%,  $p=0.037$ ), assim como a insuficiência cardíaca (IC) (36.67% vs 27.12%,  $p=0.354$ ). A dispneia foi mais frequente no gIECA/ARA (56.67 vs 54.24%,  $p=0.828$ ), mas não a tosse, nem a febre (46.67 vs 50.85%,  $p=0.709$  e 40.00 vs 54.24%,  $p=0.204$ ). Não se verificaram diferenças significativas nos parâmetros analíticos e gasométricos, no serviço de urgência, entre o gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA, nomeadamente no valor médio de leucócitos (respectivamente,  $11.73$  vs  $9.03 \times 10^9/L$ ,  $p=0.186$ ), neutrófilos ( $8.56$  vs  $6.63 \times 10^9/L$ ,  $p=0.112$ ), linfócitos ( $1.16$  vs  $1.21 \times 10^9/L$ ,  $p=0.714$ ), plaquetas ( $212.59$  vs  $209.69 \times 10^9/L$ ,  $p=0.881$ ), proteína C reativa (6.69 vs 8.48 mg/dL,  $p=0.247$ ), procalcitonina (1.12 vs 3.73 ng/mL,  $p=0.472$ ), pH do sangue arterial (7.44 vs 7.45,  $p=0.820$ ), lactatos (1.85 vs 1.43 mmol/L,  $p=0.172$ ) e a razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (248.02 vs 271.70,  $p=0.228$ ). A percentagem de doentes com evidência de pneumonia na radiografia do tórax foi idêntica nos dois grupos (50.00 vs 64.41%,  $p=0.191$ ), assim como a percentagem de doentes que iniciaram antibioterapia por suspeita de sobreinfecção bacteriana (60.00 vs 67.80%,  $p=0.466$ ). Necessitaram de cuidados intensivos 13.33% dos doentes do gIECA/ARA e 10.17% do gNãoIECA/ARA ( $p=0.728$ ). A média da duração do internamento foi ligeiramente superior no gIECA/ARA (20.13 vs 15.75 dias,  $p=0.246$ ), mas a mortalidade foi inferior (10.00 vs 16.95%,  $p=0.530$ ).

**Conclusões:** Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto a idade e distribuição de géneros. Como expectável, no gIECA/ARA foram mais prevalentes comorbilidades como a DM e a IC. Por outro lado, também não se observaram diferenças com significância estatística entre os dois grupos quanto a sintomatologia da COVID-19, alterações analíticas, gasométricas e radiológicas, presença de pneumonia, suspeita de sobreinfecção, necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos, duração do internamento e mortalidade. Assim, apesar do alarme inicial quanto aos possíveis efeitos prejudiciais dos IECAs e ARAs II na COVID-19, estudos posteriores não confirmaram esta hipótese. O presente estudo, ao não encontrar diferenças significativas no que se refere à apresentação, curso e prognóstico da doença entre doentes sob IECAs e ARAs II e doentes que não realizavam estes fármacos, vai também de encontro às recomendações de várias sociedades da área da hipertensão arterial, que defendem a manutenção desta terapêutica em doentes com COVID-19.

### Palavras-Chave:

Hipertensão arterial,  
Inibidores da Enzima  
de Conversão da  
Angiotensina,  
Antagonistas dos  
Recetores da  
Angiotensina II,  
COVID-19,  
SARS-CoV-2,  
Pneumonia.



## Abstract

**Introduction:** The new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) uses angiotensin-2 converting enzyme (ACE 2) to enter cells. It is theorized that the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) would increase this enzyme expression, raising the hypothesis that these drugs increase the susceptibility to coronavirus disease 2019 (COVID-19) and could be associated with a worse prognosis. However, subsequent studies show neutral effects and others even beneficial of these drugs, making further investigation essential to ascertain the real impact of these drug classes on the presentation, clinical course and prognosis of COVID-19.

**Objective:** Analyze in patients hospitalized due COVID-19 the differences between the group of patients taking ACEIs or ARB (gACEI/ARB) and the group not taking these drugs (gNoACEI/ARB), regarding demographic characteristics, prevalence of comorbidities, common symptoms of COVID-19, blood test, arterial blood gas and radiological alterations, bacterial superinfection, admission to intensive care unit, length of stay and mortality.

**Material and Methods:** Retrospective study of patients hospitalized by COVID-19, at Centro Hospitalar Tondela-Viseu, from March 15 to May 18, 2020, using data from the clinical files of Sclínico and ALERT® and statistics analysis through SPSS®.

**Results:** Of the 89 patients included in the study, 38.20% were women. The mean age in the sample was  $73.26 \pm 16.26$  years. 55.06% had arterial hypertension, 33.71% of patients in the sample were on ACEIs or ARBs. The mean age was identical in both groups ( $77.93 \pm 10.40$  in the gACEI/ARB vs  $70.88 \pm 18.17$  years in the gNoACEI/ARB,  $p=0.264$ ). 46.67% were women in the gACEI/ARB and 33.90% in the gNoACEI/ARB ( $p=0.241$ ). The prevalence of diabetes mellitus (DM) was higher in the gACEI/ARB (43.33 vs 22.03%,  $p=0.037$ ), as well as heart failure (HF) (36.67% vs 27.12%,  $p=0.354$ ). Dyspnea was more frequent in the gACEI/ARB (56.67 vs 54.24%,  $p=0.828$ ), but not cough or fever (46.67 vs 50.85%,  $p=0.709$  and 40.00 vs 54.24%,  $p=0.204$ ). There were no significant differences in the blood test and arterial blood gas parameters, in the emergency department, between gACEI/ARB and gNoACEI/ARB, namely in the mean value of leukocytes (respectively,  $11.73$  vs  $9.03 \times 10^9/L$ ,  $p=0.186$ ), neutrophils ( $8.56$  vs  $6.63 \times 10^9/L$ ,  $p=0.112$ ), lymphocytes ( $1.16$  vs  $1.21 \times 10^9/L$ ,  $p=0.714$ ), platelets ( $212.59$  vs  $209.69 \times 10^9/L$ ,  $p=0.881$ ), C-reactive protein ( $6.69$  vs  $8.48$  mg/dL,  $p=0.247$ ), procalcitonin ( $1.12$  vs  $3.73$  ng/mL,  $p=0.472$ ), arterial blood pH ( $7.44$  vs  $7.45$ ,  $p=0.820$ ), lactates ( $1.85$  vs  $1.43$  mmol/L,  $p=0.172$ ) and the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio ( $248.02$  vs  $271.70$ ,  $p=0.228$ ). The percentage of patients with evidence of pneumonia on chest X-rays was identical in both groups (50.00 vs 64.41%,  $p=0.191$ ) and also the percentage of patients who started antibiotic therapy for suspected bacterial superinfection (60.00 vs 67.80%,  $p=0.466$ ). 13.33% of gACEI/ARB and 10.17% of gNoACEI/ARB patients required admission to intensive care unit ( $p=0.728$ ). The mean length of stay was slightly longer in gACEI/ARB (20.13 vs 15.75 days,  $p=0.246$ ), but mortality was lower (10.00 vs 16.95%,  $p=0.530$ ).

**Conclusions:** There were no statistically significant differences between the two groups regarding age and gender distribution. As expected, in gACEI/ARB, comorbidities such as DM and HF were more prevalent. On the other hand, there were also no statistically significant differences between the two groups in terms of symptoms of COVID-19, blood test, arterial blood gas and radiological changes, presence of pneumonia and bacterial superinfection, need for admission to intensive care unit, length of stay and mortality. Thereby, despite the initial alarm about the possible harmful effects of ACEIs and ARBs on COVID-19, further studies did not confirm this hypothesis. The present study, by not finding significant differences between the presentation, clinical course and prognosis of the disease between patients under ACEIs or ARBs and patients who were not taking these drugs, also meets the recommendations of several societies in the arterial hypertension area, which recommend the maintenance of this therapy in patients with COVID-19.

## Keywords:

Arterial hypertension, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, COVID-19, SARS-CoV-2, Pneumonia.

## Introdução

Em Dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi detetado um cluster de casos de pneumonia de causa desconhecida cujo agente causal viria a ser identificado, no mês seguinte, como o novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) e a doença causada por este foi mais tarde designada *coronavirus disease 2019* (COVID-19).<sup>1,2</sup>

Foi constatado que a hipertensão arterial (HTA) era a comorbilidade mais frequente nos doentes com COVID-19, estando presente em 17.1% dos doentes infetados por SARS-CoV-2 de acordo com uma metanálise.<sup>3</sup>

O SARS-CoV-2 liga-se às células do hospedeiro e entra nestas ligado a uma enzima conversora da angiotensina

2 (ECA 2), que está presente na superfície das células alveolares tipo II nos pulmões.<sup>4</sup> A ECA 2 tem como função degradar a angiotensina II em angiotensina 1-7 e a angiotensina I em angiotensina 1-9. Ao reduzir os efeitos da angiotensina II, desencadeia vasodilatação e excreção renal de água e sódio, reduzindo a pressão arterial, mas também tem efeitos anti-inflamatórios, anti-fibróticos, antioxidantes e anti-apoptose das células epiteliais alveolares.<sup>4-6</sup> Foi sugerido que a ligação do SARS-CoV-2 a ECA 2 poderia atenuar a atividade da ECA 2, aumentando a atividade da angiotensina II, levando a vasoconstrição, inflamação e dano oxidativo, o que aumentaria o risco de lesão pulmonar aguda.<sup>4-6</sup>

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) atuam inibindo a ECA, enzima homóloga

da ECA 2, mas com funções contrárias. Ao fazê-lo, os IECAs evitam a transformação da angiotensina I em angiotensina II.<sup>7</sup> Já os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs II) ligam-se ao recetor tipo 1 da angiotensina II, impedindo a ação desta.<sup>7</sup>

O facto de se ter verificado que a HTA era uma das comorbilidades mais comum dos doentes com COVID-19 e a descoberta que a entrada do vírus nas células do hospedeiro se fazia através da ECA-2, levou a especulação que os IECAs e ARAs II ao inibirem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentariam a expressão da ECA 2 e consequentemente a entrada do vírus e a replicação viral, aumentando a suscetibilidade a infeção por SARS-CoV-2 e a sua gravidade.<sup>8</sup> Esta hipótese foi levantada pela primeira vez, num comentário publicado pela *Lancet Respiratory Medicine*, que sugeria que doentes hipertensos sob estes fármacos deveriam ser monitorizados, no contexto da pandemia COVID-19.<sup>8</sup> Por outro lado, num estudo de 2005, sobre o SARS-CoV, investigadores sugeriram que após a ligação ao ECA 2, o vírus reduziria a expressão do ECA 2 nas células, resultando na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que por sua vez aumentaria o risco de lesão pulmonar aguda.<sup>9</sup> Se o mesmo se aplicasse ao SARS-CoV-2, foi teorizado que o uso de fármacos inibidores deste sistema poderiam melhorar o prognóstico do doentes com COVID-19, ao contrário do postulado no comentário da *Lancet*.<sup>10</sup> Foi também teorizado que os IECAs e ARAs II bloqueariam o recetor ECA 2, desativando a entrada viral nas células.<sup>11</sup> Já Li *et al.*, propuseram que a inibição da ECA por IECAs poderia estimular um feedback negativo (dada a falta de angiotensina II, com suprarregulação dos recetores ECA 2 e diminuição da inflamação).<sup>12</sup>

Contudo, numa revisão de 12 estudos não se verificou associação entre o uso de IECAs e ARAs II e a expressão da ECA 2, não parecendo haver assim suporte para a hipótese destes fármacos aumentarem a suscetibilidade ou gravidade da infeção COVID-19, nem o contrário.<sup>13</sup> Quanto a estudos analisando populações de doentes com COVID-19 sob estes anti-hipertensores, os resultados também foram inconsistentes. Quando analisados os doentes italianos infetados nos primeiros meses do surgimento da doença, verificou-se que 30% dos doentes que faleceram estavam sob IECAs e 17% sob ARAs II,

valores que não foram necessariamente surpreendentes tendo em conta a prevalência da HTA e outras doenças cardiovasculares e renais com indicação para realização destes fármacos.<sup>14</sup> Noutro estudo italiano que comparou doentes infetados com SARS-CoV-2 com não infetados, o uso de IECAs e ARAs II foi superior no grupo de doentes infetados, mas tal foi explicado pela maior prevalência de doença cardiovascular em relação ao grupo controlo.<sup>15</sup>

Vários outros estudos em doentes hipertensos hospitalizados por COVID-19, compararam doentes sob IECAs ou ARAs II com doentes que não realizavam estes fármacos e verificaram que não havia diferenças significativas entre grupos quanto à gravidade da infeção, perfil analítico, necessidade de internamento, nomeadamente em cuidados intensivos, duração do internamento ou mortalidade hospitalar.<sup>16-20</sup> De facto numa metanálise de 12 artigos com dados de mais de 19000 casos de COVID-19, a toma de IECA e ARAs II não se associou a maior risco de infeção por COVID-19, nem gravidade ou mortalidade.<sup>12</sup> Na verdade, nos doentes hipertensos, a toma de IECAs e ARAs II associou-se a um menor risco de mortalidade comparando com aqueles que estavam sob outros anti-hipertensores.<sup>12</sup>

Assim, não parecem existir evidências que o uso de IECAs e ARAs II aumente o risco de contrair COVID-19 e de um pior prognóstico, como inicialmente postulado, o que levou a que, em Março de 2020, várias sociedades, como a *European Society of Hypertension*, o *Council on Hypertension* da *European Society of Cardiology*, a *British Cardiovascular Society*, a *British Society for Heart Failure*, a *Hypertension Canada*, a *Canadian Cardiovascular Society*, a *Canadian Heart Failure Society*, a *American Heart Association*, a *Heart Failure Society of America*, o *American College of Cardiology*, a *International Society of Hypertension*, emitissem recomendações a defender a continuação do uso de IECAs e ARAs II em doentes previamente medicados com estas classes que contraíam COVID-19, por considerarem que os efeitos benéficos comprovados destes fármacos na HTA e outras patologias superavam os riscos teóricos que escasseiam em evidência.<sup>21-24</sup> Além disso, consideraram que suspender ou trocar os IECAs e ARAs II por outras classes terapêuticas poderia prejudicar o controlo da HTA e conduzir a prejuízo da função cardíaca e renal, podendo levar a mais





complicações médicas em doentes já a lutarem contra os efeitos da COVID-19.<sup>21-25</sup>

Por outro lado, embora alguns estudos sugiram que estas classes possam ter benefícios nos doentes com COVID-19, as evidências são escassas e não está recomendado o início destes fármacos em doentes infetados que não tenham indicação clínica para os realizar, nomeadamente em doentes não hipertensos.<sup>4</sup> Torna-se assim de extrema importância, clarificar com mais estudos, o real impacto destas classes de fármacos na apresentação, curso e prognóstico da COVID-19.

### Objetivos

O objetivo do trabalho foi analisar em doentes internados por COVID-19 as diferenças entre o grupo de doentes que estavam sob IECAs ou ARAs II (gIECA/ARA) e os doentes que não realizavam estes fármacos, quanto a características demográficas (idade e género), prevalência de comorbilidades frequentes (nomeadamente, a diabetes mellitus e a insuficiência cardíaca), sintomas mais frequentes de COVID-19, parâmetros analíticos e gasométricos (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, glicose, proteína C reativa (PCR), procalcitonina, pH do sangue arterial, lactatos e razão entre a pressão parcial de oxigénio e a fração de oxigénio inspirado (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)), evidência de pneumonia em radiografia do tórax, início de antibioterapia por suspeita de sobreinfecção bacteriana, necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos polivalente (UCIP), duração do internamento e taxa de mortalidade.

### Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional e retrospectivo dos doentes internados de 15 de Março a 18 de Maio de 2020, no Centro Hospitalar Tondela-Viseu, com diagnóstico confirmado laboratorialmente de infeção por SARS-CoV-2, através de dados dos processos clínicos, recorrendo aos programas SClinico e Alert<sup>®</sup>. A análise estatística foi depois realizada com recurso ao programa IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics versão 23.

### Resultados

#### Descrição da amostra:

A amostra foi constituída por 89 doentes, com uma idade média de 73.26 ± 16.26 anos [31-100 anos],

sendo que 38.20% (n=34) eram do género feminino. Dos doentes da amostra 55.06% (n=49) tinham HTA. Destes 6.12% (n=3) não realizavam qualquer terapêutica anti-hipertensora, 24.49% (n=12) realizavam um fármaco anti-hipertensor e 69.39% (n=34) realizavam dois ou mais fármacos. 30 doentes estavam sob IECAs ou ARA II (16 sob IECAs e 14 sob ARAs II), o correspondente a 61.22% dos hipertensos e 33.71% do total da amostra. Quanto a outras classes de fármacos anti-hipertensores, 55.10% (n=27) dos hipertensos estavam sob diuréticos, 40.82% sob bloqueadores de canais de cálcio e 24.49% (n=12) sob bloqueadores beta.

Quando analisadas as comorbilidades mais frequentes na amostra, verificou-se que 29.21% (n=26) tinha diabetes mellitus (DM) e 30.34% (n=27) tinham insuficiência cardíaca (IC).

Quanto aos sintomas mais prevalentes de COVID-19, à apresentação no serviço de urgência, 44.49% (n=44) referiram tosse, a mesma percentagem tinha tido febre e 55.06% (n=49) apresentavam queixas de dispneia. A temperatura média à entrada do serviço de urgência foi de 37.15 ± 0.92 °C [35.60-40.10 °C].

Quanto aos valores analíticos à admissão no serviço de urgência, o valor médio da PCR foi de 7.88 ± 6.88 mg/dL [0.01-31.29 mg/dL], o de procalcitonina de 2.82 ± 15.92 ng/mL [0.01-140.68 ng/mL], leucócitos de 9.94 ± 6.63 x 10<sup>9</sup>/L [1.50-34.90 x 10<sup>9</sup>/L], neutrófilos de 7.25 ± 5.32 x 10<sup>9</sup>/L [0.80-29.10 x 10<sup>9</sup>/L], linfócitos de 1.19 ± 0.61 x 10<sup>9</sup>/L [0.20-3.00 x 10<sup>9</sup>/L], plaquetas de 210.66 ± 84.36 x 10<sup>9</sup>/L [56-541 x 10<sup>9</sup>/L] e glicose de 142.55 ± 72.16 mg/dL [39-412 mg/dL]. Já quando analisados os parâmetros gasométricos verificou-se valores médios à admissão de pH do sangue arterial de 7.45 ± 0.09 [6.93-7.62] e lactatos de 1.58 ± 1.23 mmol/L [0.30-8.10 mmol/L]. A média da razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à entrada foi de 264.38 ± 80.21 [66.00-519.05]. No serviço de urgência, 59.55% (n=53) tinham evidência de pneumonia na radiografia do tórax. Por suspeita de sobreinfecção bacteriana, 65.17% dos doentes (n=58) realizaram antibioterapia no internamento.

O número médio de dias de internamento foi de 17.22 ± 11.64 dias [3-57 dias]. 11.24% (n=10) dos doentes foram internados na UCIP.

Do total da amostra, 13 doentes (14.61%) faleceram.

### Comparação entre doentes sob IECAs ou ARAs II vs doentes não medicados com estes fármacos:

A média de idades foi superior nos doentes que estavam medicados com IECAs ou ARAs II (gIECA/ARA) ( $77.93 \pm 10.40$  anos) em relação ao grupo de doentes que não realizava estes fármacos (gNãoIECA/ARA) ( $70.88 \pm 18.17$  anos), mas sem atingir significância estatística ( $p=0.264$ ).

Também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre géneros quanto à realização ou não destes fármacos. No gIECA/ARA, 46.67% ( $n=14$ ) eram mulheres e no gNãoIECA/ARA, 33.90% ( $n=20$ ) eram deste género ( $p=0.241$ ).

A prevalência de DM foi significativamente superior no gIECA/ARA (43.33%,  $n=13$  vs 22.03%,  $n=13$ ,  $p=0.037$ ). Já a prevalência de IC era também superior neste grupo (36.67%,  $n=11$  vs 27.12%,  $n=16$ ), mas sem atingir significância estatística ( $p=0.354$ ).

Quanto aos sintomas mais frequentes de COVID-19, a dispneia foi ligeiramente mais prevalente no gIECA/ARA (56.67%,  $n=17$  vs 54.24%,  $n=32$ ,  $p=0.828$ ), enquanto a tosse e febre foram ligeiramente mais frequentes no gNãoIECA/ARA (46.67%,  $n=14$  vs 50.85%,  $n=30$ ,  $p=0.709$ , no caso da tosse e 40.00%,  $n=12$  vs 54.24%,  $n=32$ ,  $p=0.204$ , no caso da febre). A temperatura média à entrada no serviço de urgência foi idêntica nos dois grupos ( $37.11 \pm 0.89$  °C no gIECA/ARA e  $37.17 \pm 0.94$  °C no gNãoIECA/ARA,  $p=0.789$ ).

A PCR à entrada foi idêntica nos dois grupos, com um valor médio de  $6.69 \pm 6.23$  mg/dL no gIECA/ARA e de  $8.48 \pm 7.16$  mg/dL no gNãoIECA/ARA ( $p=0.247$ ), assim como o valor máximo da PCR no internamento, respetivamente  $11.02 \pm 9.55$  mg/dL e  $11.90 \pm 8.11$  mg/dL ( $p=0.650$ ).

A procalcitonina média a entrada foi também idêntica nos dois grupos:  $1.12 \pm 4.98$  ng/mL no gIECA/ARA e  $3.73 \pm 19.40$  ng/mL no gNãoIECA/ARA ( $p=0.472$ ), assim com o valor máximo de procalcitonina no internamento, respetivamente  $2.81 \pm 9.47$  ng/mL e  $4.69 \pm 19.86$  ng/mL ( $p=0.628$ ).

O valor médio dos leucócitos à entrada foi também idêntico nos dois grupos:  $11.73 \pm 8.22 \times 10^9/L$  no grupo gIECA/ARA e  $9.03 \pm 5.50 \times 10^9/L$  no gNãoIECA/ARA ( $p=0.186$ ), assim como o valor dos neutrófilos (respetivamente,  $8.56 \pm 5.85 \times 10^9/L$  vs  $6.63 \pm 4.98 \times$

$10^9/L$ ,  $p=0.112$ ), dos linfócitos ( $1.16 \pm 0.62 \times 10^9/L$  vs  $1.21 \pm 0.61 \times 10^9/L$ ,  $p=0.714$ ), das plaquetas ( $212.59 \pm 76.21 \times 10^9/L$  vs  $209.69 \pm 88.78 \times 10^9/L$ ,  $p=0.881$ ) e da glicose ( $145.52 \pm 86.83$  mg/dL vs  $141.08 \pm 64.52$  mg/dL,  $p=0.788$ ).

Quanto a parâmetros gasométricos, o valor de pH à admissão foi também idêntico no gIECA/ARA e no gNãoIECA/ARA ( $7.44 \pm 0.08$  vs  $7.45 \pm 0.09$ ,  $p=0.820$ ), assim como o valor dos lactatos ( $1.85 \pm 1.65$  mmol/L vs  $1.43 \pm 0.92$  mmol/L,  $p=0.172$ ) e a razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $248.02 \pm 80.87$  vs  $271.70 \pm 79.57$ ,  $p=0.228$ ).

Metade dos doentes sob IECAs ou ARAs II ( $n=15$ ) e 64.41% ( $n=38$ ) dos doentes que não faziam estes fármacos tinha evidência de pneumonia na radiografia do tórax realizada à admissão ( $p=0.191$ ). A percentagem de doentes que iniciaram antibioterapia por suspeita de sobreinfecção bacteriana foi idêntica nos dois grupos (60.00%,  $n=18$  no gIECA/ARA vs 67.80%,  $n=40$  no gNãoIECA/ARA,  $p=0.466$ ).

A média da duração do internamento foi superior no gIECA/ARA ( $20.13 \pm 14.13$  dias vs  $15.75 \pm 9.95$  dias), mas sem atingir a significância estatística ( $p=0.246$ ).

Foram internados na UCIP 13.33% ( $n=4$ ) dos doentes sob IECAs ou ARAs II e 10.17% ( $n=6$ ) dos que não faziam estas classes terapêuticas ( $p=0.728$ ).

No gIECA/ARA, 10.00% ( $n=3$ ) faleceram, assim como 16.95% ( $n=10$ ) daqueles que não realizavam estes fármacos ( $p=0.530$ ).

A tabela 1 resume as características da amostra e as principais diferenças entre os doentes do gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA.

### **Conclusões**

A HTA foi altamente prevalente na nossa amostra, o que está de acordo com a literatura que descreve a HTA como uma das comorbilidades mais comuns nos doentes com COVID-19.<sup>3</sup> A maioria dos hipertensos estavam medicados, sendo que 61.22% destes estavam sob um IECA ou ARA II.

Quando comparados os gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA, verificou-se que os membros do primeiro tinham uma idade média superior, mas sem atingir significância estatística. Também não se verificaram diferenças significativas de distribuição de géneros entre os dois grupos.





## CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E COMPARAÇÃO ENTRE O gIECA/ARA E O gNãoIECA/ARA

	Total da amostra	gIECA/ARA	gNãoIECA/ARA	p
$\bar{x}$ Idade (anos)	73.26 ± 16.26	77.93 ± 10.40	70.88 ± 18.17	0.264
Mulheres	38.20%	46.67%	33.90%	0.241
DM	29.21%	43.33%	22.03%	0.037
IC	30.34%	36.67%	27.12%	0.354
Tosse	44.49%	46.67%	50.85%	0.709
Febre	44.49%	40.00%	54.24%	0.204
Dispneia	55.06%	56.67%	54.24%	0.828
$\bar{x}$ Temperatura no SU (°C)	37.15 ± 0.92	37.11 ± 0.89	37.17 ± 0.94	0.789
$\bar{x}$ PCR no SU (mg/dL)	7.88 ± 6.88	6.69 ± 6.23	8.48 ± 7.16	0.247
$\bar{x}$ PCR máxima no internamento (mg/dL)	11.60 ± 8.57	11.02 ± 9.55	11.90 ± 8.11	0.650
$\bar{x}$ Procalcitonina no SU (ng/mL)	2.82 ± 15.92	1.12 ± 4.98	3.73 ± 19.40	0.472
$\bar{x}$ Procalcitonina máxima no internamento (ng/mL)	4.03 ± 16.92	2.81 ± 9.47	4.69 ± 19.86	0.628
$\bar{x}$ Leucócitos no SU ( $\times 10^9/L$ )	9.94 ± 6.63	11.73 ± 8.22	9.03 ± 5.50	0.186
$\bar{x}$ Neutrófilos no SU ( $\times 10^9/L$ )	7.25 ± 5.32	8.56 ± 5.85	6.63 ± 4.98	0.112
$\bar{x}$ Linfócitos no SU ( $\times 10^9/L$ )	1.19 ± 0.61	1.16 ± 0.62	1.21 ± 0.61	0.714
$\bar{x}$ Plaquetas no SU ( $\times 10^9/L$ )	210.66 ± 84.36	212.59 ± 76.21	209.69 ± 88.78	0.881
$\bar{x}$ Glicose no SU (mg/dL)	142.55 ± 72.16	145.52 ± 86.83	141.08 ± 64.52	0.788
$\bar{x}$ pH no SU	7.45 ± 0.09	7.44 ± 0.08	7.45 ± 0.09	0.820
$\bar{x}$ Lactatos no SU (mmol/L)	1.58 ± 1.23	1.85 ± 1.65	1.43 ± 0.92	0.172
$\bar{x}$ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> no SU	264.38 ± 80.21	248.02 ± 80.87	271.70 ± 79.57	0.228
Pneumonia	59.55%	50.00%	64.41%	0.191
Antibioterapia	65.17%	60.00%	67.80%	0.466
$\bar{x}$ Dias de internamento	17.22 ± 11.64	20.13 ± 14.13	15.75 ± 9.95	0.246
Internados na UCIP	11.24%	13.33%	10.17%	0.728
Mortalidade	14.61%	10.00%	16.95%	0.530

Tabela 1 - Características da amostra e comparação entre o gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA.

A DM era mais prevalente no gIECA/ARA, como seria de esperar tendo em conta a frequência de coexistência desta comorbilidade com a HTA.<sup>26</sup> Também no gIECA/ARA era mais prevalente a IC provavelmente pelo mesmo motivo descrito para a DM, mas também pelo facto destes fármacos serem também utilizados como terapêutica modificadora de prognóstico nos doentes com IC com fração de ejeção reduzida, para além do seu uso como anti-hipertensores.<sup>26-27</sup>

Quanto aos sintomas mais frequentes de COVID-19,

apenas a dispneia foi ligeiramente mais prevalente no gIECA/ARA e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto aos parâmetros analíticos analisados (PCR, procalcitonina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas e glicose), nem gasométricos (pH e lactatos), apesar de em média os doentes do gIECA/ARA terem a admissão razões PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ligeiramente mais baixas que os doentes do gNãoIECA/ARA.

Em relação ao gNãoIECA/ARA, os doentes do gIECA/

ARA tinham tendencialmente menor frequência de evidência de pneumonia na radiografia do tórax à admissão e menores taxas de suspeição de sobreinfecção bacteriana e consequente antibioterapia, mas durações de internamento superiores e maior necessidade de admissão em UCIP, sem, contudo, haver uma diferença estatisticamente significativa em nenhum destes parâmetros. Por outro lado, a mortalidade foi ligeiramente inferior no gIECA/ARA.

Assim, apesar do alarme inicial quanto aos possíveis

efeitos prejudiciais dos IECAs e ARAs II em doentes infetados com SARS-CoV-2,<sup>8</sup> estudos posteriores não confirmaram esta hipótese.<sup>12,16-20</sup> O presente estudo, ao não encontrar diferenças significativas entre a apresentação, curso e prognóstico da doença entre doentes sob IECAs e ARAs II e doentes que não realizavam estes fármacos, vai também de encontro as recomendações de várias sociedades da área da HTA, que recomendam a manutenção desta terapêutica em doentes com COVID-19.<sup>21-24</sup>

## Bibliografia

1. Liu Y, Kuo R, Shih S, COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*. 2020; 43: 328–333. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020; ;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109:531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
4. Bavishi C, Maddox T, Messerli F. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):745–747. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282
5. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14838–43. doi: 10.1074/jbc.M200581200.
6. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn J, Moore M, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24(8):1634–43. doi: 10.1038/sj.emboj.7600640.
7. Byrd J, Ram C, Lerma E. Pharmacologic treatment of hypertension. *Nephrology Secrets*. Elsevier. 2019, 477–482. doi:10.1016/b978-0-323-47871-7.00078-2
8. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients

- with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
9. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. doi: 10.1038/nm1267
10. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;158:104927. doi:10.1016/j.phrs.2020.104927
11. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Apr 14;22(5):31. doi: 10.1007/s11886-020-01291-4
12. Li X, Zhang J, Zhuo J. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017.125(Pt A):21–38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
13. Sriram K, Insel PA. Risks of ACE Inhibitor and ARB Usage in COVID-19: Evaluating the Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):236–241. doi: 10.1002/cpt.1863
14. Kreutz R, Algharably E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1688–1699. doi:10.1093/cvr/cvaa097



15. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G, Renin-angiotensin Aldosterone system blockers and the risk of Covid-19, *N. Engl. J. Med.* 2020, 382:2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
17. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):825–830. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
18. Mehra M, Desai S, Kuy S, Henry T, Patel A, Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19, *N.Engl.J.Med.* 2020;382:e102. doi:10.1056/NEJMoa2007621
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
20. Zhou X, Zhu J, Xu T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors. *Clin Exp Hypertens.* 2020 2;42(7):656-660. doi: 10.1080/10641963.2020.1764018.
21. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician: Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. 2020
22. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020
23. ESC Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020
24. European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, renin angiotensin system blockers and COVID-19. 2020
25. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell’Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res.* 2020; 158:104906. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104906
26. Boer I, Bangalore S, Benetos A, Davis A, Michos E, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* Sep 2017, 40 (9) 1273-1284; doi: 10.2337/dci17-0026
27. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

# AS ALTERAÇÕES SILENCIOSAS DA PRESSÃO ARTERIAL NA DREPANOCITOSE - CASO CLÍNICO DE UMA COMPLICAÇÃO AGUDA GRAVE

## SILENT CHANGES IN BLOOD PRESSURE IN SICKLE CELL ANEMIA - CLINICAL CASE OF A SEVERE ACUTE COMPLICATION

Filipa Urbano MD<sup>1</sup>, Ana Ventura MD<sup>1,2</sup>, Anabela Ferrão MD<sup>1,2,3</sup>, Carla Simão MD<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE; <sup>2</sup>Unidade de Hematologia Pediátrica, Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE; <sup>3</sup>Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; <sup>4</sup>Área de Hipertensão Pediátrica, Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE.

### Autor correspondente:

Filipa Urbano; [filipaurbano.int@gmail.com](mailto:filipaurbano.int@gmail.com); +351 934 510 112

<https://orcid.org/0000-0002-9696-1281>

Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa

<https://doi.org/10.58043/rphrc.77>

### Resumo

Estudos recentes indicam que valores de pressão arterial elevados não são raros nos doentes com drepanocitose, manifestando-se sobretudo na forma de hipertensão mascarada, e que as lesões endoteliais específicas desta doença aumentam o risco de eventos cardiovasculares agudos e crónicos. A síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível é uma manifestação neurológica aguda potencialmente grave de uma crise hipertensiva e estes doentes apresentam um risco aumentado de a desenvolver.

Doente do sexo feminino, de 11 anos, com o diagnóstico de drepanocitose no 1º ano de vida. Não apresentava alteração prévia dos valores de pressão arterial, mas encontrava-se medicada com enalapril por hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência mitral e tricúspide. Foi internada por sépsis complicada de necrose osteoarticular, com difícil controlo infeccioso e algico. Ao 16º dia de internamento, apresentou cefaleia, discurso inadequado, movimentos mastigatórios mantidos, olhar vago e não dirigido, ausência de resposta a ordens simples e valores de pressão arterial superiores ao percentil 99 de novo. A ressonância magnética crânio-encefálica foi compatível com síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível. Foi instituída terapêutica analgésica, antihipertensiva e antiepiléptica, com melhoria progressiva do quadro clínico e recuperação sem sequelas neurológicas.

Uma das complicações agudas da hipertensão é a síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, que deverá ser cuidadosamente interpretada nos doentes com drepanocitose, que têm um risco aumentado de desenvolver outras condições neurológicas que requerem abordagens diferentes. O tratamento desta síndrome deve incluir a remoção do trigger, o controlo dos valores de pressão arterial com antihipertensores e a cessação da atividade epiléptica com antiepilépticos. Quando tratada precocemente, parece ser completamente reversível. Contudo, quando o diagnóstico e o tratamento são tardios, poderá estar associada a complicações graves. É assim essencial monitorizar a pressão arterial nos doentes com drepanocitose, evitando o desenvolvimento precoce de lesões de órgão alvo e complicações cardiovasculares agudas e crónicas, cujos doentes com drepanocitose têm maior risco de desenvolver.

### Abstract

Recent studies indicate that high blood pressure is not uncommon in sickle cell disease patients, largely manifested by masked hypertension, and the specific endothelial lesions that occur in this disease may put them at greater risk of acute and chronic cardiovascular events. Posterior reversible encephalopathy syndrome is a potentially serious acute neurological manifestation of an hypertensive crisis and this patients are at greater risk of developing it.

Eleven-year-old female patient with sickle cell disease diagnosed in the 1st year of life. She had no previous changes in blood pressure values, but she was medicated with enalapril for left ventricular hypertrophy and mitral and tricuspid insufficiency. She was hospitalized for sepsis complicated by osteoarticular necrosis, severe infection and difficult in pain control. On the 16th day of hospitalization, she presented headache, inadequate speech, sustained masticatory movements, vague and undirected eyes gaze, no response to simple commands and de novo blood pressure values higher than the 99th percentile. The cranioencephalic magnetic resonance was compatible with posterior reversible leukoencephalopathy syndrome. Analgesic, hypertensive, and antiepileptic therapy was started, with progressive clinical improvement and recovery with no neurological sequelae.

One of the acute complications of hypertension may be manifested by posterior reversible encephalopathy syndrome, which should



**Keywords:**

sickle cell disease;  
hypertension;  
pediatrics;  
reversible posterior  
leukoencephalopathy  
syndrome

*be interpreted carefully in sickle cell disease patients, because other acute neurologic conditions may occur in this disease and have different management. The treatment of this syndrome must encompass a rapid withdrawal of the trigger factor, control of the blood pressure values using antihypertensive agents and cessation of the seizure activity with antiepileptic drugs. When early treated, it seems to be fully reversible. On the other hand, when diagnosis and treatment are delayed, it may be associated with severe complications.*

*It is essential to monitor blood pressure in patients with sickle cell disease, avoiding the early development of target organ damages and acute and chronic cardiovascular complications, which patients with sickle-cell disease are at greater risk of developing.*

**Introdução**

A relação entre a hipertensão arterial (HTA) e a drepanocitose ainda não está totalmente esclarecida.<sup>1-3</sup> Estudos recentes indicam que valores elevados de pressão arterial (PA) não são raros nestes doentes, manifestando-se principalmente como HTA mascarada, o que poderá dificultar o seu diagnóstico.<sup>3</sup> Adicionalmente, as lesões endoteliais específicas que ocorrem nesta doença aumentam o risco dos doentes desenvolverem eventos cardiovasculares agudos e crónicos, como crises hipertensivas, acidentes vasculares cerebrais silenciosos, enfartes, hipertensão pulmonar e doença renal.<sup>4</sup> Assim, o reconhecimento e abordagem precoces das alterações da PA nos doentes com drepanocitose é essencial.<sup>3</sup>

A síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (PRES) pode ocorrer como manifestação de uma crise hipertensiva nos doentes com drepanocitose. Trata-se de uma condição neurológica na qual os mecanismos patofisiológicos ainda não estão completamente esclarecidos.<sup>5</sup> Uma das teorias relaciona-se com a alteração na auto-regulação cerebral, com consequente aumento do fluxo cerebral, enquanto outra teoria envolve a disfunção endotelial e consequente hipoperfusão cerebral.<sup>5</sup> Ambas as hipóteses resultam numa alteração da perfusão cerebral e na disfunção da barreira hematoencefálica, causando edema vasogénico.<sup>5</sup> Clinicamente, esta síndrome caracteriza-se pelo surgimento súbito de cefaleia, distúrbios visuais, alterações do estado de consciência e convulsões, de gravidade variável conforme o doente.<sup>4,6</sup> Os distúrbios visuais podem-se manifestar como visão turva, hemianópsia homónima ou até cegueira cortical.<sup>6</sup> Em relação ao estado de consciência, estes doentes podem-se apresentar confusão mental, agitação ou até coma.<sup>6</sup> As crises epilépticas são comuns, especialmente as não convulsivas.<sup>6</sup> Outros sinais e sintomas menos comuns incluem náuseas, vômitos e défices do tronco cerebral.<sup>6</sup> A PRES pode ocorrer em diversos contextos

médicos que cursem com HTA, lesão endotelial e desregulação cerebral.<sup>4,7</sup> Na drepanocitose, as lesões endoteliais mencionadas acima podem relacionar-se com o aumento da frequência desta síndrome nestes doentes.<sup>4</sup> Apresentamos um caso de PRES numa criança com drepanocitose, sem conhecimento prévio de alteração da PA.

**Caso Clínico**

Doente do sexo feminino, de 11 anos, natural de Angola, com o diagnóstico de drepanocitose desde o primeiro ano de vida, em acompanhamento regular na unidade de hematologia pediátrica de um hospital nível III. A doente não necessitava de suporte transfusional mas, dado o aumento das crises vaso-oclusivas dolorosas nos últimos tempos, tinha sido proposto o início da terapêutica com hidroxureia, que aguardava. Da vigilância anual: crescimento, desenvolvimento e PA sempre normais; eco-doppler transcraniano sem alterações; ecografia abdominal sem evidência de litíase vesicular; ecocardiograma com hipertrofia ventricular esquerda e regurgitação mitral e tricúspide, com boa função global e sob terapêutica com enalapril (0,1mg/kg/dia).

A doente foi internada na unidade de hematologia pediátrica por sépsis (isolamento de *Salmonella* do grupo D na hemocultura), complicada de necrose e subluxação de ambas as cabeças do fémur. Foi realizada terapêutica antibiótica dirigida e analgesia múltipla, embora com difícil controlo da infeção e da dor.

No 14º dia de internamento, apresentou um episódio de paralisia facial central esquerda, associada a cefaleia intensa bifrontal, tipo pressão, com foto e fonofobia, sem reposta à analgesia habitual. Não apresentou alterações da PA nesse episódio e os exames de imagem realizados (TC-CE, RMN-CE e eco-doppler transcraniano) estavam normais. Ajustou-se a analgesia e verificou-se uma resolução clínica completa. Foram colocadas

como hipóteses diagnósticas: enxaqueca inaugural *versus* acidente vascular isquémico transitório, e a doente manteve-se hospitalizada com intensificação da vigilância clínica.

Após 48h, verificou-se um agravamento clínico, com cefaleia intensa, associada a discurso desadequado, movimentos mastigatórios mantidos, olhar vago e não dirigido, pupilas isocóricas mas pouco reativas e pouca resposta a ordens simples (*Glasgow coma scale*: 12). Apresentou valores de PA superiores ao percentil 99 *de novo*. Realizou-se eletroencefalograma que evidenciou uma lentificação da atividade basal difusa e a RMN-CE (Figura 1) revelou múltiplas áreas de hipersinal cortical em FLAIR, *de novo*, nomeadamente na região parieto-occipital interna bilateralmente e na região fronto-parietal, com uma insuflação discreta generalizada e atenuação sulcal. A hipótese diagnóstica colocada foi a de PRES e a doente foi transferida para a unidade de cuidados intensivos pediátricos. Iniciou-se terapêutica com levetiracetam, com controlo dos movimentos paroxísticos. Titulou-se a dose de enalapril até 0,5mg/kg/dia e adicionou-se amlodipiona 0,1mg/kg/dia. A terapêutica analgésica foi igualmente escalada e otimizada. Cerca de 12 horas depois, verificou-se uma resolução clínica completa dos sinais neurológicos, com melhoria da dor e controlo progressivo dos valores de PA. A avaliação cardíaca não demonstrou alterações *de novo* e foi possível retomar a monoterapia antihipertensiva com enalapril.

Durante o internamento, não se verificaram outras complicações relacionadas com a PA e a doente foi transferida clínica e analiticamente melhorada para uma unidade de reabilitação.

Atualmente, os valores de PA encontram-se controlados com enalapril (0,4mg/kg/dia) e a doente está estável, sem novos episódios de crise hipertensa e sem alterações no exame neurológico.

### Discussão

Apresentamos um caso raro de PRES numa doente com drepanocitose e valores elevados de PA, não previamente diagnosticados.

Os doentes com drepanocitose apresentam alguns mecanismos patofisiológicos que lhes conferem habitualmente valores de PA mais baixos que os dos

seus pares saudáveis, nomeadamente a perda de sódio e água pelo envolvimento da doença na medula renal, mecanismos compensatórios de vasodilatação periférica pelas reduções significativas na microcirculação e aumento dos níveis de prostaglandinas e óxido nítrico.<sup>1,2,7,8</sup> Contudo, quando os valores de PA aumentam, as consequências parecem ser mais graves nestes doentes, o que pode traduzir as lesões de órgãos alvo silenciosas que se desenvolveram ainda com valores de PA classificados como normais.<sup>8</sup> Dada a particularidade do perfil de PA nos doentes com drepanocitose, encontram-se em curso vários estudos nesta população e um deles, multicêntrico, reforça a necessidade de avaliação da vasculopatia nestes doentes, nomeadamente através da medição da pressão de pulso, que parece ser mais útil do que os valores de PA isolados.<sup>2</sup>

Em relação ao tratamento da HTA nos doentes com drepanocitose, vários estudos reforçam a importância de atitudes mais precoces na avaliação de lesões de órgão alvo, que poderão já estar presentes mesmo com valores de PA classificados como normais ou apenas ligeiramente aumentados.<sup>1,7</sup> Os fármacos antihipertensivos de eleição nesta população são os que atuam no eixo renina-angiotensina-aldosterona, pelo seu efeito protetor a nível renal, sem particular efeito diurético, o que poderia aumentar a depleção de volume e as crises vaso-oclusivas.<sup>1,7</sup> A monitorização da PA é essencial não só para evitar valores de HTA mantidos como também para evitar a hipotensão, podendo ambos desenvolver complicações nesta doença.<sup>1</sup> No caso clínico descrito, a doente nunca tinha apresentado valores de PA elevados, embora já apresentasse uma lesão de órgão alvo que justificasse a terapêutica antihipertensiva. Torna-se assim claro que o diagnóstico de alterações da PA nestes doentes é um autêntico desafio, na medida que valores de PA não classificados como alterados na população saudável poderão já estar a causar lesão de órgão alvo nestes doentes, fragilizados pelas lesões endoteliais de base da drepanocitose.<sup>4,7</sup>

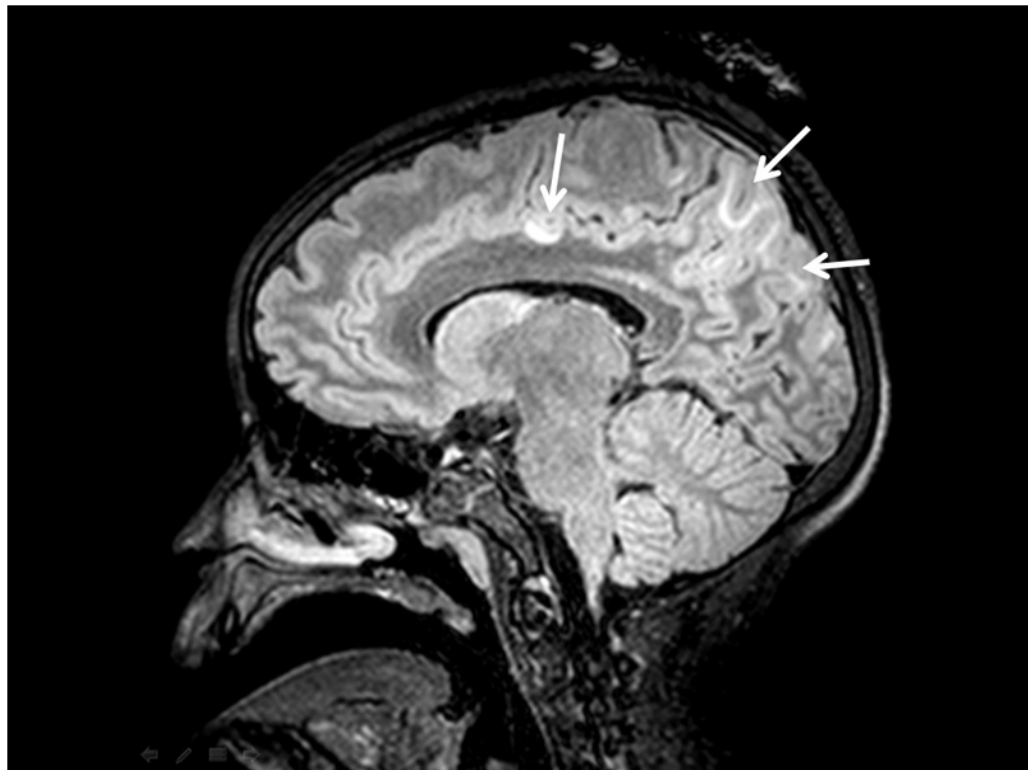
Uma das complicações da HTA são as crises hipertensivas, que se podem manifestar por PRES. A PRES, como condição neurológica que é, deve ser interpretada cuidadosamente nos doentes com drepanocitose, pois outras condições neurológicas agudas podem também ocorrer com maior prevalência



nesta doença e têm abordagens diferentes. Assim, é importante considerar a existência de PRES nas crianças com drepanocitose que se apresentam com crise epiléptica, distúrbios visuais, cefaleia, alterações do estado de consciência e HTA, nomeadamente quando é possível identificar um *trigger*.<sup>6</sup> No caso clínico descrito, a doente apresentou sinais e sintomas compatíveis com PRES e vários fatores que poderão ter motivado o aumento repentino e acentuado da PA, nomeadamente a infeção e dor não controladas. O padrão imagiológico mais comum na PRES é a presença de edema envolvendo a substância branca das áreas mais posteriores do cérebro, em ambos os hemisférios, nomeadamente as regiões parieto-occipitais.<sup>4</sup> Contudo, também se podem objetivar alterações nos lobos frontais, tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal.<sup>9</sup> No caso descrito, a RMN-CE revelou áreas corticais de hipersinal *de novo* a nível parieto-occipital e fronto-parietal, bilateralmente, o que corroborou a hipótese diagnóstica de PRES. O tratamento precoce da PRES é essencial, evitando-

se assim lesões cerebrais permanentes.<sup>4</sup> A eviçao rápida de um eventual *trigger* identificado parece melhorar a recuperaçao e evitar o desenvolvimento de complicaçoes. Adicionalmente, os valores de PA devem ser gradualmente controlados com fármacos antihipertensivos e as crises epilépticas tratadas com fármacos antiepilépticos.<sup>4</sup> No caso descrito, a terapêutica analgésica foi aumentada, a antihipertensiva otimizada e iniciou-se terapêutica antiepiléptica, possibilitando assim o controlo da situaçao aguda. Em relaçao ao prognóstico, existe um potencial de recuperaçao completa da PRES em dias ou semanas, aquando eviçao do *trigger* e controlo da PA.<sup>2</sup> Contudo, o diagnóstico e tratamento tardios poderão associar-se a complicaçoes graves, como a isquémia cerebral, a hemorragia intracraniana e as alteraçoes cerebrais irreversíveis.<sup>4</sup> Considerando que a apresentaçao clínica e os achados imagiológicos da PRES podem não ser específicos, a reavaliaçao imagiológica pode estar recomendada como forma de provar a resoluçao das lesões.<sup>4</sup> Neste caso clínico, o elevado nível de suspeiçao

**FIGURA 1:** RMN-CE (FLAIR): múltiplas áreas de hipersinal corticais (setas brancas) nas regiões parieto-occipitais internas.



e a realização de exames imagiológicos precocemente permitiu o tratamento atempado e a reversão clínica completa, sem sequelas.

### Conclusões

Nos doentes com drepanocitose, valores de PA normais ou controlados poderão já estar associados a lesões de órgão alvo, enfraquecidos pela lesão endotelial de base desta doença.<sup>4,7</sup>

Os doentes com drepanocitose e valores de PA normal-alta e HTA apresentam um maior risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares agudas e crónicas.<sup>3</sup> A PRES, como condição neurológica que é, deve ser interpretada cuidadosamente e diferenciada de outras condições neurológicas, que podem ocorrer com maior probabilidade nestes doentes, e que têm diferentes vias de abordagem.

É essencial não apenas monitorizar a PA nos doentes com drepanocitose, quer em ambulatório quer em qualquer contacto com os cuidados de saúde, como também procurar ativamente a presença de lesões de órgão alvo, permitindo assim o tratamento precoce e a evicção de sequelas.<sup>4,10</sup>

### Bibliografia

1. Naik RP, Derebail VK. The Spectrum of Sick cell Hemoglobin-Related Nephropathy: From Sick cell Disease to Sick cell Trait. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(12):1087-1094. doi: 10.1080/17474086.2017.1395279.
2. Neill TA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/reversible-posterior-leukoencephalopathy-syndrome?search=Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/reversible-posterior-leukoencephalopathy-syndrome?search=Reversible%20posterior%20leukoencephalopathy%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
3. Moodalail DG, Falkner B, Keith SW, Mathias RS, Araya CE, Zaritsky JJ. Ambulatory hypertension in a pediatric cohort of sick cell disease. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):542-550. doi: 10.1016/j.

jash.2018.04.005.

4. Treadwell MJ. Transition from pediatric to adult care: Sick cell disease. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/transition-from-pediatric-to-adult-care-sickle-cell-disease?search=Transition from pediatric to adult care: Sick cell disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/transition-from-pediatric-to-adult-care-sickle-cell-disease?search=Transition%20from%20pediatric%20to%20adult%20care%3A%20Sickle%20cell%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
5. Tchaou M, Modruz N, Agoda-Koussema LK, Michelot A, Naffa S, Jeudy V, et al. Two Unusual Aspects of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Mimicking Primary and Secondary Brain Tumor Lesions. *Case Rep Radiol*. 2015;456217. doi: 10.1155/2015/456217.
6. Magray MA, Mufti GN, Banday SB. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Augmentation Cystoplasty in a Child with Neurogenic Bladder. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018;23(3):158-160. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS\_204\_17.
7. Lerma EV, Vichinsky EP. Sick cell disease effects on the kidney. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/sickle-cell-disease-effects-on-the-kidney?search=Renal manifestations of sick cell disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sickle-cell-disease-effects-on-the-kidney?search=Renal%20manifestations%20of%20sickle%20cell%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
8. Hanafy E, Alshareef D, Osman S, Al Jabri A, Nazim F, Mahmoud G. Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to asymptomatic poststreptococcal glomerulonephritis in a child with sick cell anemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):24. doi: 10.1186/s13256-017-1559-x.
9. Walia HS, Grumbine FL, Palejwala NV, Sawhney GK, Risner DS, Walia SS. A Very Rapid Visual Recovery of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Clin Imaging Sci*. 2011;1:36. doi: 10.4103/2156-7514.82341.
10. Vichinsky EP. Overview of the clinical manifestations of sick cell disease. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease?search=Overview of the clinical manifestations of sick cell disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease?search=Overview%20of%20the%20clinical%20manifestations%20of%20sickle%20cell%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).



ÓRGÃO OFICIAL DA

SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE  
HIPERTENSÃO

Portuguese Society of Hypertension

