



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Bioimpedância Torácica: Aplicação da hemodinâmica não-invasiva no tratamento da hipertensão**

**Mickael de Sousa Henriques**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

**Covilhã, abril de 2017**

# Dedicatória

À minha mãe e ao meu pai, que sempre deram tudo para ser o que sou e virei a ser, pelos valores da humildade, responsabilidade e empenho ensinados, que me guiam.

“Não sabemos o que é ser infinitamente bom.

Sabemos o que é ser relativamente bom.

E sabemos que não somos capazes de ser bons toda a vida e em todas as circunstâncias.

Falhamos muito.

E depois reconsideramos, o que não quer dizer que o reconheçamos publicamente.”

in Público

José Saramago

# Agradecimentos

À Cidade Neve, Covilhã, a minha segunda casa, modesta, mas acolhedora, onde passei 6 anos que para sempre levarei no coração.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde por toda a sabedoria passada durante estes 6 anos.

Ao Prof. Miguel Castelo Branco pela eterna paciência, tempo e esforço despendidos na orientação deste trabalho.

Ao Vasco Almeida, amigo desde do 1ºano nesta fria cidade, colega de casa e camarada para a vida, sempre uma palavra amiga nas tristezas e um sorriso nas alegrias.

Aos meus amigos, futuros colegas que guardo na memória, companheiros de aventuras e desventuras, mil histórias levo para contar dos nossos momentos.

Aos meus avós, madrinha e padrinho e restante família, pelo apoio e inspiração durante todo este tempo, desde que nasci até à pessoa que me tornei.

## Resumo

**Introdução:** As doenças cardiovasculares são a maior causa de morte a nível mundial, muitas vezes por complicação da hipertensão arterial. Observa-se uma alta prevalência da sua forma primária e baixas taxas de controlo devidas, na sua maioria, à adesão terapêutica insuficiente ou à prescrição subótima da medicação, baseada nos valores de pressão arterial, geralmente sem ter em conta o estado hemodinâmico do paciente. Neste trabalho explora-se a possibilidade da avaliação não-invasiva do estado hemodinâmico poder ser realizada através da bioimpedância torácica avaliando a sua eficácia e utilidade na escolha/titulação da terapêutica anti hipertensora.

**Objetivos:** Verificar se a bioimpedância torácica é um método fiável e analisar a sua utilidade na orientação do tratamento da hipertensão arterial.

**Métodos:** Pesquisa bibliográfica na base de dados *Pubmed* e uso de referências bibliográficas de artigos selecionados.

**Resultados:** 5 estudos validam a bioimpedância torácica como um método fiável na obtenção de dados hemodinâmicos quando comparados a métodos já utilizados na prática clínica. 7 estudos analisam a sua utilidade na orientação da terapia anti hipertensora em vários contextos, alguns em comparação com a abordagem empírica: todos eles mostram uma maior descida da pressão arterial, com taxas de controle superiores verificando-se maior recurso a politerapia. 3 estudos de caso mostram uma evolução favorável do estado hemodinâmico de pacientes com hipertensão arterial avaliados e tratados com recurso à bioimpedância torácica.

**Conclusão:** Esta análise sugere a bioimpedância torácica como um método fiável e útil na orientação terapêutica da hipertensão arterial com ganhos superiores aos da abordagem convencional, sem complicações atribuíveis à técnica, diminuição de efeitos adversos medicamentosos e com controlo da pressão arterial na maior parte dos casos.

## Palavras-chave

bioimpedância torácica; hemodinâmica; hipertensão arterial; terapia anti hipertensora; personalizada.

# Abstract

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the most common cause of death worldwide, often as a complication of arterial hypertension. There is a high prevalence of its primary form and low control rates mostly given to a medication noncompliance or an inappropriate medical regimen, based only on the values of blood pressure, without accounting of the hemodynamic state of the patient. This work explores the possibility of a non-invasive evaluation of the hemodynamic state being realized by the use of thoracic bioimpedance, evaluating its accuracy and utility in the choice/titration of anti hypertensive treatment.

**Objective:** Assess the reliability and utility of thoracic bioimpedance as a guide to anti hypertensive treatment prescription.

**Methods:** Research of scientific articles in the *Pubmed* database and use of bibliographic references.

**Results:** 5 studies validate thoracic bioimpedance as a reliable method for measure of hemodynamic data when compared to methods already used in clinical practice. 7 studies evaluate its utility in the choice of anti hypertensive medication in various contexts, some compare it to the empiric treatment: all of them show a higher reduction of blood pressure, higher control rates and a more frequent use of polytherapy. 3 case studies show a favorable evolution of the hemodynamic state of hypertensive patients when evaluated and treated with use of thoracic bioimpedance.

**Conclusion:** This analysis suggests that thoracic bioimpedance is a reliable and useful method in guiding anti hypertensive therapy with better outcomes than the conventional treatment, without any complications given to this technique, reduction in adverse effects caused by medication and control of blood pressure in most cases.

## Keywords

thoracic bioimpedance; hemodynamic; arterial hypertension; anti hypertensive therapy; personalized.

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-chave.....	iv
Abstract.....	v
Índice .....	vi
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Acrônimos.....	ix
Introdução.....	1
Metodologia .....	3
Capítulo 1: Hipertensão Arterial .....	4
Capítulo 2: Hemodinâmica .....	6
Secção 2.1. Efeitos Hemodinâmicos das Classes Básicas de Anti Hipertensores .....	8
Capítulo 3: Bioimpedância Torácica.....	10
Capítulo 4: Validação da Bioimpedância Torácica .....	17
Secção 4.1. Bioimpedância Torácica vs. Outros métodos de avaliação hemodinâmica .....	17
Secção 4.2. Bioimpedância Torácica em meio clínico.....	18
Secção 4.3. Estudos de caso .....	25
Capítulo 5: Custo-efetividade .....	30
Conclusões .....	32
Perspetivas Futuras .....	33
Bibliografia.....	35

# Lista de Figuras

Figura 1. Componentes hemodinâmicos da PA. ....	6
Figura 2. Cilindro condutor como modelo simplificado do tórax humano. ....	11
Figura 3. Traçado eletrocardiográfico e duas ondas: $\Delta Z$ e sua primeira derivada $dZ/dt$ demonstrando a sua correlação e inflexões características.....	12
Figura 4. Localização dos 8 eletrodos que detetam as variações na voltagem ao longo do ciclo cardíaco durante a determinação da bioimpedância torácica.....	14
Figura 5. Demonstração da supressão do efeito da respiração sobre $\Delta Z$ . ....	15
Figura 6. Fatores sistêmicos que influenciam $\Delta Z$ durante a sístole.....	16
Figura 7. Protocolo utilizado na prescrição de anti hipertensores segundo os achados da BT.	25

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Mapa hemodinâmico: coordenadas formadas pelo par PAM/IS que indicam um dos 9 estados hemodinâmicos possíveis. PAM - Pressão Arterial Média; IS - Índice Sistólico. <sup>(24)</sup> .....	7
Tabela 2. Principais resultados dos estudos apresentados. NA não aplicável. *após exclusão de inaptos **após washout .....	24
Tabela 3. Tratamento da HTA com 2 fármacos: amlodipina e benzanepiril.....	26
Tabela 4. Tratamento da HTA com 3 fármacos: hidroclorotiazida, atenolol e lisinopril.....	27
Tabela 5. Tratamento da HTA com 5 fármacos: triamtereno/hidroclorotiazida, atenolol, doxazosina, lisinopril e amlodipina.....	29



## Lista de Acrónimos

ARAI	Antagonista do Receptor da Angiotensina II
BT	Bioimpedância Torácica
BCC	Bloqueador de Canal de Cálcio
CFT	Condutividade do Fluido Torácico
DALY	Anos de Vida Ajustados pela Doença
DC	Débito Cardíaco
DCV	Doenças Cardiovasculares
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Índice Cardíaco
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IRVS	Índice de Resistência Vascular Sistémica
IS	Índice Sistólico
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
QALY	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
RVS	Resistência Vascular Sistémica
VS	Volume Sistólico

# Introdução

Globalmente, as Doenças Cardiovasculares (DCV) são a maior causa de morte, responsáveis por cerca de 17,5 milhões de óbitos por ano<sup>(1,2)</sup>, assim como em Portugal onde causam 32% das mortes<sup>(3)</sup>, e são também as doenças que mais contribuem para a carga da doença (18% DALY).<sup>(4)</sup>

Destas mortes, cerca de 9,4 milhões se devem a complicações da Hipertensão Arterial (HTA).<sup>(5)</sup>

A HTA encontra-se relacionada com as DCV em termos de morbilidade e mortalidade, sendo um fator de risco bem documentado e modificável que deve ser reconhecido e tratado.

Define-se como elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, subdividindo-se em três graus:

- Grau 1: Pressão sistólica entre 140-159 mmHg e/ou pressão diastólica entre 90-99 mmHg;
- Grau 2: Pressão sistólica entre 160-179 mmHg e/ou pressão diastólica entre 100-109 mmHg;
- Grau 3: Pressão sistólica superior a 180 mmHg e/ou pressão diastólica superior a 110 mmHg.

A hipertensão sistólica isolada define-se como uma PAS superior a 140 mmHg com PAD inferior a 90 mmHg.<sup>(6)</sup>

No mundo, cerca de mil milhões de pessoas têm HTA, a nível europeu a prevalência encontra-se nos 40%.<sup>(3)</sup>

Segundo o estudo português PHYSA, realizado em 2013, 42,2% dos portugueses têm HTA.<sup>(7)</sup>

Uma pressão sanguínea adequada é necessária para o normal funcionamento de vários órgãos vitais, na HTA encontramos alterações hemodinâmicas que prejudicam os mesmos: resistência vascular sistêmica aumentada, débito cardíaco aumentado e volume de fluido torácico aumentado ou uma combinação destes fatores.<sup>(8)</sup>

Perfazem mais de 40 anos desde que a Bioimpedância Torácica (BT) surgiu como um meio de monitorizar parâmetros hemodinâmicos básicos em humanos. Trata-se de um método não invasivo, barato, portátil, independente de operador, com múltiplas aplicações na medição da composição e dinâmica orgânica avaliação de condições médicas.<sup>(9)</sup>

Os valores podem ser alterados pela antropometria, sexo, idade, etnia, postura, características do equipamento ou modo de utilização.<sup>(9)</sup>

Vários estudos têm confirmado a sua fiabilidade e poderá complementar ou substituir outras técnicas invasivas.

A bioimpedância define-se com a capacidade do tecido biológico impedir uma corrente elétrica. Mudanças nesta podem determinar alterações no fluxo ou volume sanguíneo ou na contratilidade cardíaca. Após a identificação dos parâmetros afetados poderemos atuar com uma terapêutica personalizada e mais eficaz sobre o mecanismo patológico predominante.<sup>(10)</sup>

Com este trabalho pretende-se aferir a utilidade da BT na abordagem da HTA em uso diário no seguimento de pacientes, avaliando os seus efeitos hemodinâmicos e fiabilidade como meio de otimização da medicação anti hipertensora.

## Metodologia

Para a realização desta dissertação efetuou-se pesquisa de artigos científicos na base de dados *Pubmed* assim como recurso à Biblioteca do Centro Hospitalar Cova da Beira. Foram utilizadas como palavras-chave: “bioimpedance”; “thoracic”; “cardiography”; “hemodynamic”; “hypertension”. Recorreu-se também a referências bibliográficas contidas nos artigos selecionados durante a pesquisa. Foram preferidos os artigos mais recentes e concisos referentes a esta temática e com objetivos alinhados com os deste trabalho.

Os artigos foram organizados na estrutura desta dissertação segundo o seu conteúdo em termos de epidemiologia e fisiopatologia da HTA e suas repercussões hemodinâmicas, seguidas da origem do uso da BT, suas aplicações, vantagens e desvantagens que permitiram avaliar o seu efeito quando aplicada no tratamento da HTA, em comparação com outros métodos de avaliação hemodinâmica pré-existentes, utilização em meio clínico, com descrição de casos clínicos e aferição da sua custo-efetividade.

# Capítulo 1: Hipertensão Arterial

A HTA constitui uma preocupação a nível mundial, tanto pela sua prevalência como pelas suas consequências a nível cérebro-cardiovascular.

Globalmente, cerca de 40% dos adultos com mais de 25 anos estão diagnosticados com HTA.<sup>(2)</sup>

Em Portugal, os estudos realizados, desde o PAP<sup>(11)</sup> até ao Espiga de Macedo<sup>(12)</sup>, mostram uma variância na prevalência da doença e nas taxas de conhecimento do diagnóstico, seu tratamento e controlo.

O estudo PAP<sup>(11)</sup> de 2005, mostra-nos que a prevalência se encontra nos 42,1% e que destes, 46,1% conhecem a sua condição e 39% tomam medicação regularmente. Do total de hipertensos, 11,4% encontram-se controlados (PA<140/<90 mmHg) e entre aqueles que referiram tomar a medicação regularmente, a taxa de controlo é de 28,6%.

O estudo “A Hipertensão Arterial em Portugal” de 2013<sup>(12)</sup>, realizado em contexto de Cuidados de Saúde Primários, aponta a prevalência nos 29,1%, sendo que destes, 95,5% conhecem e encontram-se tratados para a sua doença. A taxa de doentes controlados é de 35,6%.

Podemos ver que, de acordo com o contexto, a prevalência da HTA é elevada e que o controlo desta é fraco.

Vários fatores podem dificultar o controlo da HTA: o desinteresse por parte do doente, o facto desta doença não apresentar sintomas óbvios, efeitos colaterais da medicação, a não prescrição ou prescrição subótima da medicação, sendo esta última o obstáculo mais frequente,<sup>(13,14)</sup> podendo envolver doses inadequadas, ausência de combinações ou uso de combinações ineficazes de fármacos.

Torna-se importante diferenciar estas ‘falsas’ resistências das verdadeiras que se podem definir em:<sup>(14)</sup>

- Hipertensão Resistente, falha na redução da PAS e da PAD para valores <140/<90 mmHg respetivamente, apesar das mudanças apropriadas no estilo de vida e da utilização de um diurético e de outros dois agentes anti hipertensores;
- Hipertensão Refratária, falha terapêutica com uso de dois agentes anti hipertensores.

Esta duas condições podem ser fomentadas pela obesidade, albuminúria/proteinúria, presença de dano aos órgãos-alvo, insuficiência renal, resistência à insulina e idade avançada.<sup>(15,16,17)</sup>

Pode-se concluir que os verdadeiros casos de Hipertensão Resistente serão mais comuns num contexto mais específico de multimorbilidade e que para a maior parte dos pacientes, o seu regime terapêutico poderá ser ajustado e atingir o controlo ou melhoria significativa dos seus valores de Pressão Arterial (PA).<sup>(13)</sup>

Olhando para as consequências da HTA, mundialmente, esta é responsável por 45% das mortes por doença cardíaca e 51% das mortes por AVC, totalizando-se em 9,4 milhões de mortes por ano.<sup>(1)</sup>

É estimado que um aumento de 20 mmHg na PAS ou de 10 mmHg na PAD possa duplicar a taxa de mortalidade num evento cérebro-cardiovascular.<sup>(18)</sup> Em contraste, uma redução de 5/6 mmHg na PA pode reduzir o risco de ocorrência de um AVC em 40%, assim como menor probabilidade de morte em caso de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca e até demência.<sup>(19)</sup>

Estas consequências também se traduzem em custos elevados para as variadas nações, quer com cuidados diretos do paciente, custo dos fármacos utilizados e também custos indiretos relacionados com absentismo laboral e produtividade, entre outros. Nos Estados Unidos, como exemplo, estes custos projetam-se acima dos 63 mil milhões de dólares por ano, 24 mil milhões destes gastos em fármacos isoladamente.<sup>(20)</sup>

Perante estas consequências evitáveis e possíveis benefícios, verificamos que é necessário um esforço maior no controlo da HTA que deve incidir numa prescrição adequada, dirigida, baseada em parâmetros concretos e não apenas na subjetividade dos médicos assistentes.

## Capítulo 2: Hemodinâmica

Atualmente, a PA é avaliada através de medições seriadas com recurso a um esfigmomanómetro na maior parte dos casos e a terapêutica é aplicada com base neste valor, à exceção de pacientes com patologias associadas com orientações próprias.<sup>(21)</sup>

A HTA resulta da interação complexa entre processos cardíacos, renais, neuro hormonais e vasculares que culminam na disfunção do endotélio e desarranjos hemodinâmicos.<sup>(22)</sup>

A PA é regulada pela confluência de vários parâmetros incluindo: Débito Cardíaco (DC), Resistência Vascular Sistémica (RVS), Frequência Cardíaca (FC), Volume Sistólico (VS), Contratilidade e Pré-carga, segundo a figura 1, que podem encontrar-se disfuncionais, causando um desequilíbrio hemodinâmico e resultar em HTA.<sup>(21,23)</sup>

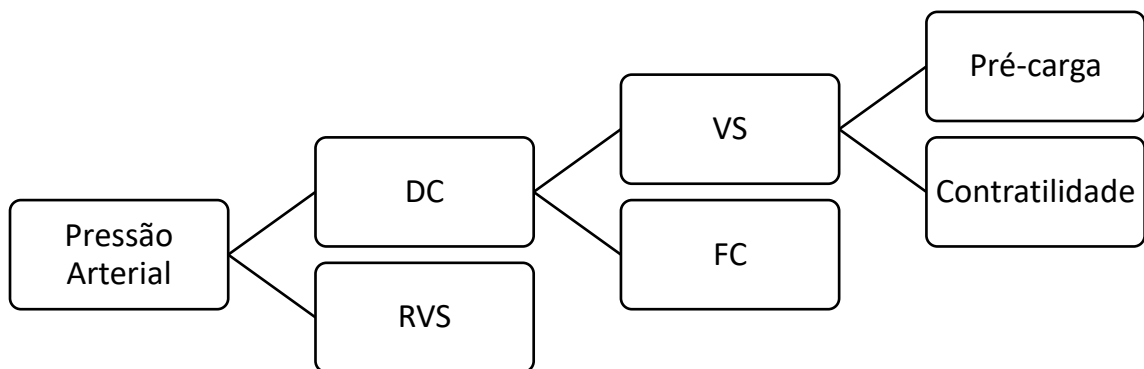


Figura 1. Componentes Hemodinâmicos da PA. DC - Débito Cardíaco; RVS - Resistência Vascular Sistémica; VS - Volume Sistólico; FC - Frequência Cardíaca.<sup>(23)</sup>

É evidente que na prática clínica diária, raramente se tem a oportunidade de se avaliar a causa hemodinâmica da HTA: Hipervolemia, Hiperinotropia, Vasoconstrição ou uma combinação destes estados, e portanto, a tendência é tratar a HTA como um sintoma, segundo a experiência ou preferência do médico assistente com uma escolha independente do estado hemodinâmico do paciente.<sup>(21)</sup>

Os anti hipertensores atuam diminuindo o volume intravascular, o débito cardíaco ou a resistência vascular, mas quando a classe farmacológica empregada não atua sobre o parâmetro hemodinâmico alterado, a descida da PA será subótima e difícil, isto é, ficando aquém dos objetivos, sendo demorada e com efeitos colaterais indesejáveis. Isto deve-se a

um desequilíbrio do balanço hemodinâmico, já por si alterado, e exacerbação de mecanismos compensatórios disfuncionais que se opõem ao efeito terapêutico, gerando uma resistência ao tratamento, propiciando o aparecimento de efeitos adversos. De outra forma, quando o agente é escolhido com base no estado hemodinâmico do paciente, a descida será mais eficaz e com menos efeitos adversos.<sup>(21,24)</sup>

Portanto, o objetivo imediato do tratamento num paciente hipertenso deve ser a normotensão, valores manométricos normais da pressão sanguínea, e a normodinâmica, estado normal de fluxo sanguíneo<sup>(21,24)</sup>, que a longo prazo se deve manifestar numa menor morbidade e mortalidade.

Em termos hemodinâmicos podemos considerar dois eixos:<sup>(24)</sup>

- Índice Sistólico (IS) - representante do fluxo sanguíneo global por batimento cardíaco (ml/bat/m<sup>2</sup>);
- Índice Cardíaco (IC) = IS x FC - que demonstra o fluxo sanguíneo por minuto (ml/min/m<sup>2</sup>);
- Pressão Arterial Média (PAM) - que representa a pressão arterial, calculando-se por  $PAS - 2PAD/3$  (mmHg).

Para cada sístole forma-se um par IS/PAM que resulta da interação entre 3 fatores: Volume Intravascular, Inotropia e Vasoactividade. Este par pode ser convertido em coordenadas e ser representado num mapa hemodinâmico que traduz o mesmo estado de um paciente num determinado ponto.<sup>(24)</sup>

Tabela 1. Mapa hemodinâmico: coordenadas formadas pelo par PAM/IS que indicam um dos 9 estados hemodinâmicos possíveis. PAM - Pressão Arterial Média; IS - Índice Sistólico.<sup>(24)</sup>

	Hipertenso e Hipodinâmico	Hipertenso e Normodinâmico	Hipertenso e Hiperdinâmico
	Normotenso e Hipodinâmico	Normotenso e Normodinâmico	Normotenso e Hiperdinâmico
↑ PAM	Hipotenso e Hipodinâmico	Hipotenso e Normodinâmico	Hipotenso e Hiperdinâmico
	IS →		



Totalizam-se 9 estados hemodinâmicos possíveis, sendo que o ideal é um estado Normotenso/Normodinâmico que apenas é atingível se existir também: Normovolémia, Normoinotropia e Normovasoactividade. Qualquer alteração num destes moduladores: Hiper/Hipovolémia, Hiper/Hipoinotropia, Vasoconstrição/dilatação ou qualquer combinação destes, irá desviar o ponto hemodinâmico do paciente para um dos outros 8 estados indesejáveis.<sup>(24)</sup>

A HTA pode envolver 3 estados hemodinâmicos patológicos: Hipertenso e Hiper/Normo/Hipodinâmico, podendo ser causados por Hipervolémia/Hipovolémia, Hiperinotropia/Hipoinotropia ou Vasoconstrição/Vasodilatação.

Empregando os diferentes agentes farmacológicos poderemos:<sup>(24)</sup>

- diminuir a volémia através do uso de um diurético;
- diminuir a contratilidade miocárdica, através da diurese pelo mecanismo de Frank-Starling, ou com inotrópicos negativos, diminuindo tanto a PAM como o IS;
- diminuir a vasoconstrição, por uso de vasodilatadores ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)/ antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAls), com diminuição da PAM e aumento do IS;
- utilizar uma combinação, sendo o resultado a soma dos efeitos de cada fármaco utilizado.

## **Secção 2.1. Efeitos Hemodinâmicos das Classes Básicas de Anti Hipertensores**

### **Subsecção 2.1.1. Diuréticos**

O objetivo dos diuréticos é diminuir o volume sanguíneo e são uma abordagem adequada à Hipervolémia. Pelo mecanismo de Frank-Starling, há também uma diminuição da contratilidade miocárdica, do IS e da PAM.<sup>(24)</sup>

### **Subsecção 2.1.2. Beta-bloqueadores**

Os antagonistas do receptor B-adrenérgico são inotrópicos e cronotrópicos negativos, indicados quando existe uma Hiperinotropia associada a uma Hiperinotropia. Existe uma redução da contratilidade miocárdica que leva à redução do IS e da PAM, mas desta vez, com redução também do IC ( $IS \times FC$ ). Aqui deve-se ter em atenção a redução quádrupla da perfusão sanguínea sistémica, que pode levar a efeitos adversos marcados se utilizado

indiscriminadamente, devendo ser aplicado nos casos em que se quer diminuir o consumo miocárdico de oxigênio.<sup>(24)</sup>

### **Subsecção 2.1.3. Vasodilatadores/IECAs/ARAIIs**

Ambos estes agentes produzem um efeito vasodilatador. O seu efeito é ligeiramente diferente dos diuréticos e B-bloqueadores, diminuindo a PAM, mas aumentando o IS, sendo apropriado para pacientes Hipertensos e Hipodinâmicos, cuja HTA é causada pela vasoconstrição, aumento da resistência vascular sistêmica e redução da compliance arterial.<sup>(24)</sup>

### **Subsecção 2.1.4. Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC)**

Os BCCs podem ter um efeito inotrópico negativo, vasodilatador ou ambos. O seu efeito será baixar a PAM mantendo o IS no mesmo nível, pelo que são corretamente utilizados em pacientes Hiperinotropos com Vasoconstrição.<sup>(24)</sup>

Para um tratamento eficaz da Dislipidemia, doseamos o Colesterol Total e os seus componentes (LDL e HDL) e tratamos de acordo com os achados, também na HTA devemos explorar quais os componentes hemodinâmicos alterados e dirigir o tratamento de forma a corrigi-los individualmente para obter a normalização do seu todo que é a PA e o IS.<sup>(23)</sup>

No entanto, a avaliação clínica destes componentes hemodinâmicos é pouco eficaz, sendo quase impossível estimar o DC ou a RVS sem recorrer a um exame complementar.<sup>(23)</sup>

Existem algumas técnicas que poderão esclarecer estes parâmetros que serão abordadas no capítulo a seguir.

## Capítulo 3: Bioimpedância Torácica

No passado, para se obterem informações acerca dos parâmetros hemodinâmicos de um paciente era necessário recorrer a técnicas invasivas, como a termodiluição que envolve a cateterização da artéria pulmonar, que é difícil de realizar e que envolve um alto risco de morbimortalidade para o paciente, sendo apenas aplicada num contexto de cuidados intensivos em doentes críticos.<sup>(25,26)</sup>

Atualmente encontra-se disponível o uso da BT como um método não-invasivo, eficaz, seguro e custo-efetivo de avaliar o estado hemodinâmico de um paciente. A BT pode ser utilizada na identificação do parâmetro hemodinâmico alterado e assim ajudar na seleção e titulação de um agente farmacológico que seja mais eficaz e que cause menos efeitos adversos.<sup>(10)</sup>

Proposta nos anos 60 por Kubicek e colegas<sup>(27)</sup>, baseia-se na passagem de corrente elétrica de baixa intensidade e alta voltagem pelo tecido orgânico para determinação da sua impedância torácica e daí, o seu conteúdo líquido e fluxo sanguíneo.

O objetivo de uma boa monitorização hemodinâmica é verificar se há um suprimento de oxigênio adequado, que é uma função do DC e do conteúdo sanguíneo de oxigênio.<sup>(28)</sup> Como já foi referido, o DC é resultado do VS multiplicado pela FC, no entanto o DC também é diretamente proporcional à diferença de pressão entre o sistema arterial e venoso, que se traduz na PAM subtraída pela Pressão Venosa Central (PVC), inversamente proporcional à Resistência Periférica Total (RPT).<sup>(29)</sup>

$$DC \approx \frac{PAM - PVC}{RPT} \quad (1)$$

Torna-se evidente que o DC é influenciado pela Pressão e pela Resistência<sup>(29)</sup>.

Existem relações semelhantes no campo da eletricidade, incluindo a Lei de Ohm, que dita que a intensidade de uma corrente elétrica ( $I$ , análoga ao DC) é igual à diferença de potencial (voltagem,  $V$ , semelhante a PAM-CVP) entre dois pontos do circuito, a dividir pela resistência ( $R$ , imagem da RPT, medida em Ohms  $\Omega$ ) para uma corrente contínua:<sup>(29)</sup>

$$I = \frac{V}{R} \quad (2) \text{ e } R = \frac{V}{I} \quad (3)$$

Se  $I$  for constante, uma variação em  $V$  ( $\Delta V$ ) será proporcional a uma variação em  $R$  ( $\Delta R$ ).<sup>(29)</sup>

$$\Delta R \approx \Delta V \quad (4)$$

R é dependente do tamanho, forma e resistividade de um material. Para uma corrente alternada, R é conhecida como Impedância (Z), uma variante complexa e dependente da frequência.<sup>(29)</sup>

$$I = \frac{V}{Z} \text{ (5) e } Z = \frac{V}{I} \text{ (6)}$$

Z é medida em ohms. Se I se mantiver constante, então mudanças periódicas na voltagem traduzem-se em mudanças em Z.<sup>(29)</sup>

$$\Delta Z \approx \Delta V \text{ (7)}$$

Z de uma corrente elétrica de um condutor cilíndrico simples é igual à sua resistividade ( $\rho$  medida em  $\Omega$  cm) a multiplicar pelo seu comprimento (C), dividido pela sua área de secção (A).<sup>(29)</sup>

$$Z = \rho \frac{C}{A} \text{ (8)}$$

Se  $\rho$  e C forem constantes, a impedância varia inversamente à variação de A. Para simplificar, o tórax pode ser definido como um cilindro de comprimento L, com outro cilindro condutor paralelo no seu interior, representando os grandes vasos, se encontra preenchido com sangue de resistividade  $\rho_B$  e com área seccional  $A_V$ . O restante conteúdo do cilindro é suposto ser homogêneo com resistividade  $\rho_T$  e área seccional  $A_T$ .<sup>(29)</sup> Este modelo encontra-se representado na figura 2.

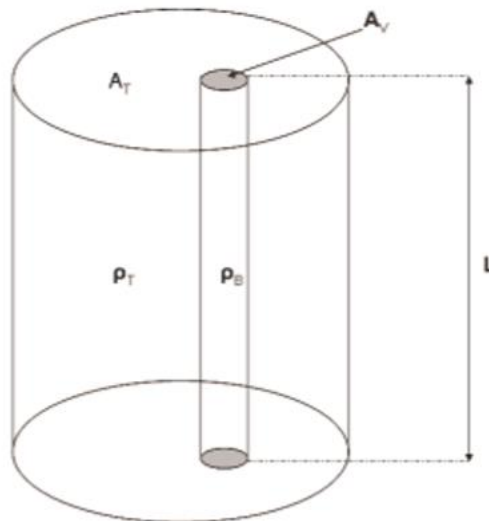


Figura 2. Cilindro condutor como modelo simplificado do tórax humano. AV - área seccional dos grandes vasos; AT - área seccional do volume torácico restante; L=C - comprimento; ρB - resistividade do sangue; ρT - resistividade do volume torácico restante.<sup>(29)</sup>

É assumido que os grandes vasos tenham  $A_V$  variável  $A_V + \Delta A(t)$  causada pelas pulsações arteriais aórticas e pulmonares pós-sístole.

A resistividade do sangue é muito menor que a do tórax ( $\rho_B \ll \rho_T$ ). Se retirarmos a ventilação, podemos supor que as mudanças em  $Z$  são causadas pela variação em  $A_V$ .<sup>(29)</sup>

Associando a lei de Ohm a esta teoria, inferimos que os aumentos periódicos em  $A_V$  (com  $C$  constante) e volume dos grandes vasos causam diminuição da  $Z$  torácica e vice-versa. Por sua vez, as mudanças em  $Z$  são diretamente proporcionais às variações detetadas em  $V$ .<sup>(30)</sup>

É possível verificar que as mudanças rítmicas da pressão aórtica e na expansão dos grandes vasos são acompanhadas por mudanças simultâneas na  $Z$  (observando  $\Delta Z$  sobre o ECG). A diminuição periódica de  $Z$  ou aumento da condutância torácica deve-se à entrada de sangue, a substância com maior poder de condução no tórax, nos grandes vasos após ejeção pelos

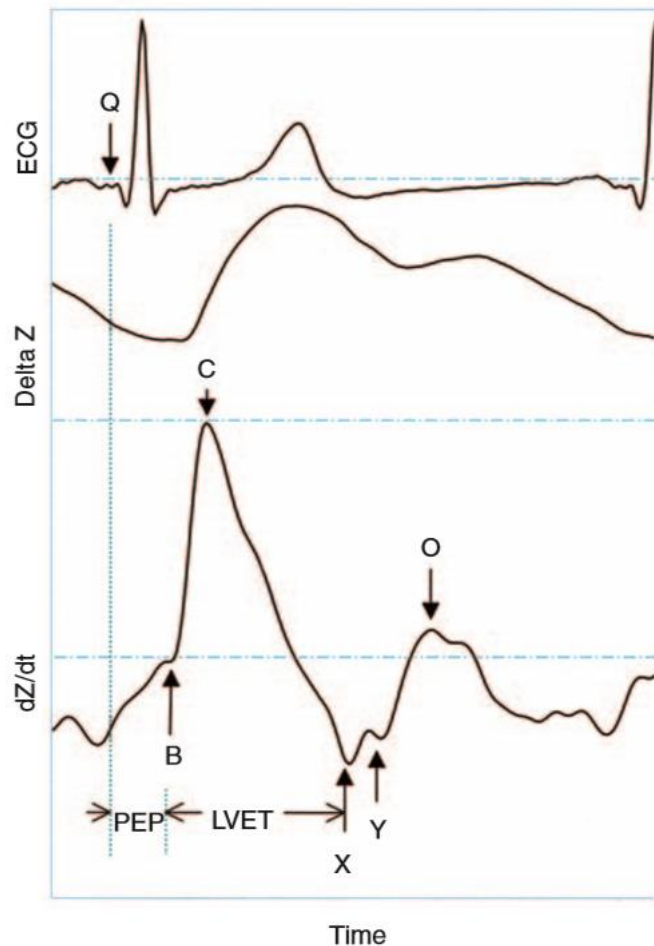


Figura 3. Traçado eletrocardiográfico e duas ondas:  $\Delta Z$  e sua primeira derivada  $dZ/dt$  demonstrando a sua correlação e inflexões características. ECG - eletrocardiograma; PEP - período pré-ejeção; LVET - tempo de ejeção ventricular esquerdo.<sup>(31)</sup>

ventrículos<sup>(29)</sup> como é possível observar na figura 3.

Relacionando o ECG e outros métodos invasivos (método de Fick) e não-invasivos (Ressonância Magnética Nuclear) com  $\Delta Z$  e a sua primeira derivada  $dZ/dt$ , obtemos um traçado com as seguintes ondas<sup>(29,31)</sup> características, ilustradas na figura 3:

- Q - início da despolarização ventricular;
- Ponto B - abertura da válvula aórtica e pulmonar;
- Onda C - máximo fluxo aórtica com alguma influência da artéria pulmonar,  $dZ/dt_{\text{máx}}$ ;
- Onda O - abertura da válvula mitral com enchimento rápido do ventrículo esquerdo;
- Ponto X - fecho da válvula aórtica;
- Ponto Y - fecho da válvula pulmonar.

As variações em Z são causadas por mudanças rítmicas da pressão aórtica e na expansão dos grandes vasos.<sup>(29)</sup>

Através de modelos teóricos que analisam estes pontos e ondas obtidos por  $\Delta Z$ , em conjunto com  $Z_0$ , PAM e outras variáveis dos indivíduos (sexo, idade, etnia) podem ser calculados vários parâmetros hemodinâmicos que nos ajudam a avaliar o estado hemodinâmico de um paciente.<sup>(10)</sup>

Dependo do aparelho e do modelo teórico utilizado, podem ser determinados os seguintes parâmetros hemodinâmicos<sup>(23)</sup>:

- Frequência Cardíaca (FC);
- Débito Cardíaco (DC)/ Índice Cardíaco (IC);
- Volume Sistólico (VS)/ Índice Sistólico (IS);
- Resistência Vascular Sistêmica (RVS)/ Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS);
- Índice de Velocidade (IV);
- Índice de Aceleração (IA);
- Condutividade do Fluido Torácico (CFT);
- Rácio de Tempo Sistólico (STR)
- Período Pré-Ejeção (PEP);
- Tempo de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (LVET).
- Trabalho do Ventrículo Esquerdo (LVW)/Índice de Trabalho do Ventrículo Esquerdo (LVWI).

Para obtenção deste sinal, transmitimos uma corrente elétrica alternada através do tórax, de amplitude baixa ( $I=1$  a  $4$  mA) e de alta frequência ( $f=30$  a  $100$  kHz) constantes, e as variações na voltagem são registradas.<sup>(29)</sup> Como dito anteriormente, estas variações na voltagem são resultado e proporcionalmente diretas às variações na impedância torácica.

Esta corrente é 'emitida' por eletrodos colocados bilateralmente na região do pescoço e do tórax, de acordo com a figura 4. As diferenças no potencial são detetadas por outros eletrodos 'receptores' colocados imediatamente abaixo dos 'emissores'.<sup>(29)</sup>

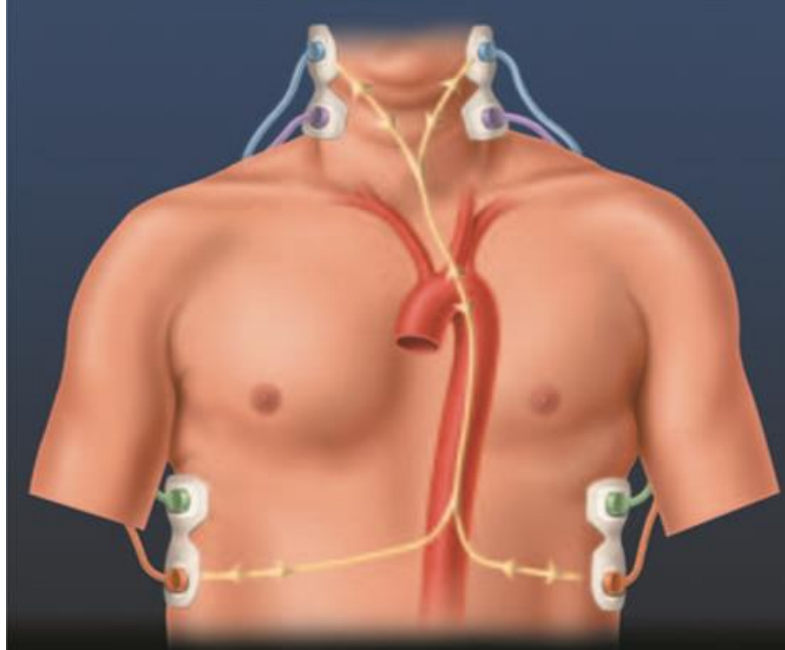


Figura 4. Localização dos 8 eletrodos que detetam as variações na voltagem ao longo do ciclo cardíaco durante a determinação da bioimpedância torácica.<sup>(31)</sup>

Existe uma impedância torácica base ( $Z_0$ ) que recebe contribuições das impedâncias de outros tecidos: gordura, músculo cardíaco e esquelético, pulmões, tecido vascular, osso e ar/líquidos do tórax, sendo que apenas estes últimos variam de forma rápida com a ventilação e fluxo sanguíneo pulsátil e que se podem representar por  $\Delta Z$ <sup>(29)</sup>. E a impedância total do tórax pode se traduzir por:

$$Z(t) = Z_0 + \Delta Z(t) \quad (9)$$

Se a ventilação for suprimida ou o componente respiratório do sinal for filtrado, o que resta é o componente cardíaco pulsátil,<sup>(29)</sup> como demonstrado na figura 5.

Ainda não existe um método que nos permita, mantendo a integridade do tórax, descobrir a origem anatômica e fisiológica precisa de  $\Delta Z$ , sabemos que o sangue tem uma condutividade relativamente alta e que os aumentos em  $\Delta Z$  se devem à acumulação deste durante o ciclo cardíaco, mais evidente após a sístole com enchimento rápido da aorta e da artéria pulmonar, que tem contribuição de inúmeras variantes que podem ser condicionadas por doença, condição física ou fármacos,<sup>(29)</sup> conforme representado na figura 6.

Com os dados fornecidos pela BT será possível determinar o estado hemodinâmico e aproximar nos da causa fisiopatológica da HTA de um paciente, que nos possibilita uma abordagem dirigida ao problema subjacente, que seria impossível com recurso à abordagem tradicional da medição da PA com esfigmomanómetro.

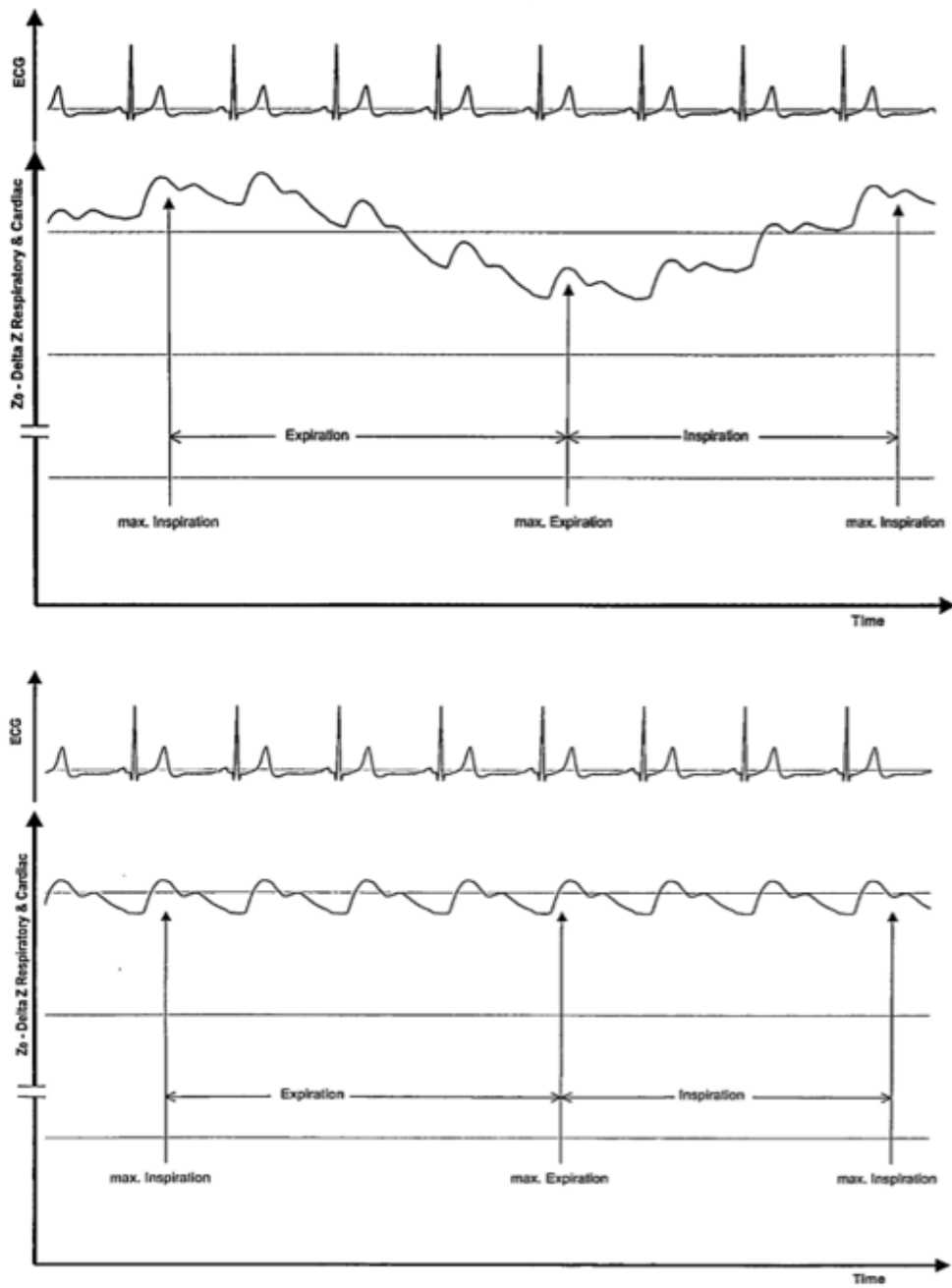


Figura 5. Demonstração da supressão do efeito da respiração sobre  $\Delta Z$ . Em cima, sem supressão do componente respiratório, em baixo, com supressão desse mesmo sinal.<sup>(29)</sup>



A BT um meio complementar de diagnóstico com potencial no estudo da hemodinâmica pelo que se torna necessário verificar a sua validade perante outros métodos já existentes e aplicados na prática clínica.

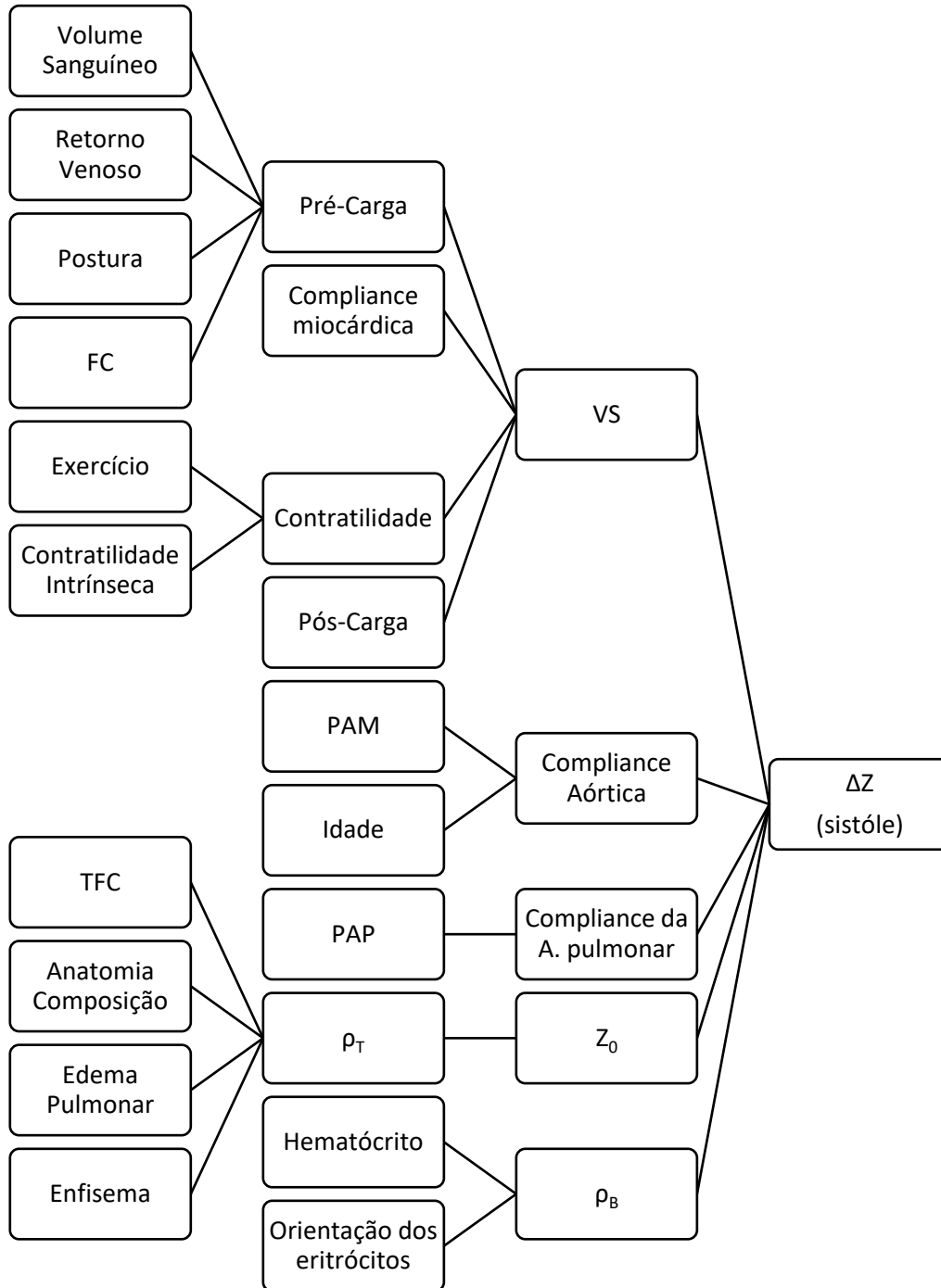


Figura 6. Fatores sistêmicos que influenciam  $\Delta Z$  durante a sístole. FC - Frequência Cardíaca; CFT - Condutividade do Fluido Torácico; PAM - Pressão Arterial Média; PAP - Pressão da Artéria Pulmonar; VS - Volume Sistólico;  $Z_0$  - Impedância Torácica Base;  $\rho_B$  - Resistividade do Sangue.<sup>(29)</sup>

# Capítulo 4: Validação da Bioimpedância Torácica

No capítulo anterior foram descritas as informações que a BT nos pode fornecer acerca do estado hemodinâmico de um paciente, de uma forma não-invasiva. Neste momento, torna-se importante determinar a validade, fiabilidade e utilidade em meio clínico dessas informações.

Esta validação será baseada:

- em comparação a outros métodos de avaliação hemodinâmica pré-existentes e já utilizados em meio clínico;
- na aplicação em meio clínico, em comparação a um grupo controlo ou estudo da evolução de uma só população, com discussão dos resultados;
- exemplificação do seu uso em três casos clínicos e sua respetiva evolução.

## Secção 4.1. Bioimpedância Torácica vs. Outros métodos de avaliação hemodinâmica

No presente já existem vários métodos que nos esclarecem sobre o estado hemodinâmico de um paciente, no entanto, estes envolvem procedimentos invasivos, difíceis de realizar, demorados, caros ou inacessíveis.

Múltiplos estudos realizados comparam a utilização desses vários métodos à BT nos variados contextos, destacando-se os cinco seguintes:

1. No estudo por Albert et al,<sup>(32)</sup> é determinada uma correlação entre o DC e o IC com a utilização da BT e termodiluição (que envolve a cateterização da artéria pulmonar) em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada numa Unidade de Cuidados Intensivos. Foi concluído que as determinações entre os 2 métodos eram significativamente próximas, sugerindo a utilidade clínica da BT.
2. Noutro estudo realizado num centro de hemodinâmica em pacientes com insuficiência cardíaca por Drazner et al,<sup>(33)</sup> foi procurada uma forma não-invasiva de determinar o DC e outros parâmetros hemodinâmicos, em oposição à cateterização da artéria pulmonar com recurso à termodiluição e ao método de Fick. As medições encontravam-se significativamente correlacionadas, apoiando a utilidade clínica da BT.

3. Ziegler et al,<sup>(34)</sup> compara o DC obtido através da BT e da termodiluição em pacientes com necessidade de ventilação mecânica, demonstrando uma boa correlação entre os dois métodos.
4. No estudo envolvendo pacientes com hipertensão pulmonar por Yung et al,<sup>(35)</sup> o objetivo era comparar a eficácia da BT em comparação à termodiluição e ao método de Fick na determinação do DC e do IC. Conclui que a BT providencia dados fidedignos, úteis e custo-efetivos, e que se trata de uma técnica promissora na avaliação pós-intervenção não só em contexto de cuidados intensivos, mas também para patologias subagudas.
5. Em comparação com a RMN no cálculo do DC, IC e volume sistólico em pacientes estáveis no ambulatório, no estudo por Villacorta Junior et al.<sup>(36)</sup> demonstra que a BT é moderadamente eficaz no cálculo dos parâmetros atrás enumerados, podendo ser aplicada em pesquisas, no estudo do mecanismo da doença e da resposta da mesma a fármacos ou outras intervenções em pacientes com HTA não controlada.

Com a análise destes estudos, todos mostram uma boa correlação entre os métodos tradicionais e a BT na determinação de vários parâmetros hemodinâmicos, concluindo-se que a BT é uma técnica fiável e segura, comparável a métodos já utilizados na prática clínica, o que sugere a sua utilidade não só em contexto de cuidados intensivos para estudo hemodinâmico de um paciente de um modo não-invasivo, mais fácil, rápido e barato.

## **Secção 4.2. Bioimpedância Torácica em meio clínico**

A BT tem várias aplicações que merecem ser testadas em meio clínico de forma a determinar a sua eficácia e utilidade. Este capítulo foca-se na utilização da BT na orientação do tratamento da HTA, descrevendo a forma como foi empregada e os resultados obtidos, comparando-a à abordagem empírica em alguns estudos.

São apresentados sete estudos que mostram a evolução de várias populações com recurso a diferentes metodologias, três efetuando a comparação entre abordagem empírica e a abordagem com uso da BT:

1. Taler et al<sup>(14)</sup> - Resistant Hypertension Comparing Hemodynamic Management to Specialist Care - Estudo Comparativo:

Este estudo investiga a utilidade da BT na seleção e titulação da terapia anti hipertensora em pacientes com HTA resistente. Numa população de 104 pacientes com HTA descontrolada, resistente e medicada com 2 ou mais fármacos, o tratamento é selecionado com base em

medições seriadas com recurso a BT (n=50) oposto a outro grupo cujo tratamento foi escolhido por um especialista em HTA (n=54), num regime de terapia intensiva durante 3 meses.

A PA foi reduzida em ambos os grupos, com utilização do mesmo número de fármacos, a mesma dose total diária e o mesmo número de consultas, no entanto os valores atingidos foram mais baixos no grupo tratado de acordo com os achados hemodinâmicos (139+-2/72+-1 mmHg) contra (147+-2/79+-1 mmHg)  $P<0.01$ , PAS e PAD respetivamente.

Estas diferenças levaram a uma taxa de controlo (PA<140/90 mmHg) maior no grupo monitorizado pela BT (56%) em comparação ao grupo seguido pelo especialista (33%)  $P<0.05$ . O regime terapêutico implementado levou a uma redução da RVS, mais marcada no grupo que recorreu à BT.

Um melhor controlo da PA correlaciona-se com a maior redução da RVS no grupo avaliado hemodinamicamente.

Houve também um maior número de mudanças no tratamento no grupo seguido com BT (5,8+-0.4) em oposição (4.6+-0.5) nos cuidados pelo especialista, explicado pela informação providenciada pela avaliação hemodinâmica que permite um ajuste da terapêutica.

A intensidade do tratamento diurético foi maior no grupo avaliado pela BT, baseado na variação da impedância com a postura que fornece informações acerca do volume, indicativa de volume cardiopulmonar aumentado caso a impedância seja baixa, necessitando de um aumento na dose de diurético. Este volume expandido oculto é reconhecido como causa de resistência ao tratamento anti hipertensor.

## 2. Smith et al<sup>(8)</sup> - Value of Noninvasive Hemodynamics to Achieve Blood Pressure Control in Hypertensive Subjects - Estudo Comparativo:

Este estudo baseou-se numa população de 164 pacientes, após exclusão daqueles com patologia específica (insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular, valvulopatia grave, acidente cerebrovascular, doença renal grave, cirrose, entre outros), que englobou 11 instituições de cuidados de saúde primários entre Novembro de 2002 e Novembro de 2004.

O estudo passa por um período de washout de 2 semanas em que a medicação habitual foi descontinuada. Após washout e avaliação hemodinâmica, a medicação era prescrita e cada paciente era sujeito a uma consulta trimestral. Os pacientes foram randomizados numa proporção de 3:2 num grupo de cuidados standard (n=95) e outros grupo de cuidados guiado por BT (n=69).

Os tratamentos empregados sem recurso à BT eram baseados em guidelines publicadas, na prática usual do clínico e características clínicas do paciente. Já no grupo avaliado hemodinamicamente, as classes farmacológicas e doses eram guiadas pelos achados da BT segundo protocolo pré-definido. Não houve quaisquer efeitos adversos reportados atribuíveis à BT durante este estudo.

Não houve diferenças significativas quanto ao número de agentes anti hipertensores em uso, fatores demográficos da população, variáveis clínicas, PA ou BT no início do estudo ou após washout.

Verificou-se que a PA final foi menor nos cuidados guiados por BT (129/76+-14/11 mmHg) em contraste com os cuidados standard (136/82+-15/10 mmHg), ( $P>0.01$ ). A PA meta (PA<140/90 mmHg) foi atingida nos cuidados hemodinâmicos em cerca de 77% dos pacientes, enquanto que os cuidados convencionais atingiram este objetivo em 57% dos pacientes ( $P>0.01$ ).

Em termos hemodinâmicos, o IRVS foi mais reduzido no grupo com tratamento guiado pelos parâmetros hemodinâmicos do que nos cuidados normais, mas não houve diferenças significativas em parâmetros como FC, CFT ou IC, exceto neste último em pacientes que atingiram uma PA<130/85. A percentagem de pacientes a atingir um estado normohemodinâmico com valores PA, IC e IRVS normais, foi de 52% no tratamento guiado por BT e 29% nos cuidados standard ( $P>0.01$ ).

Quanto aos fármacos prescritos, IECAs, ARAs ou BCCs eram mais frequentemente prescritos no grupo avaliado pela BT quando o seu IRVS se encontrava elevado, assim como na evicção de B-bloqueadores quando o IC se encontrava diminuído. No entanto, não houve diferenças quanto as outras estratégias propostas: uso de um B-bloqueador com IC elevado ou uso de um diurético com CFT persistentemente aumentada.

Relativamente aos esquemas terapêuticos, o número médio de fármacos utilizados foi de 2,1+-0.9 nos cuidados standard e 2+-0,8 nos pacientes avaliados hemodinamicamente, com menor número de alterações nas doses utilizadas neste último grupo, com mudanças nas classes prescritas e doses totais diárias semelhantes em ambos os grupos, à exceção dos tiazídicos, cuja dose era maior nos cuidados convencionais.

Não houve diferenças evidentes na adesão terapêutica entre os dois grupos ao longo do estudo.

3. Krzesiński et al<sup>(37)</sup> - A “patient-tailored” treatment of hypertension with use of impedance cardiography: A randomized, prospective and controlled trial - Estudo Comparativo:

Este ensaio tem por base uma população de 128 pacientes com vários estados hemodinâmicos: 43,8% tinham IRVS elevado, 25,8% apresentavam hipervolemia, 25,8% possuíam função cardíaca hiperdinâmica e os restantes 22% eram normohemodinâmicos, durou, em média, 91 dias, em que os pacientes foram randomizados por 2 grupos: um tratado de forma empírica e outro em que o tratamento seria guiado por BT (n=55 e n=59, respetivamente, após exclusão de participantes inaptos). A PA foi avaliada em contexto de Consultório, no Ambulatório em regime de média de 24h, diurna ou noturna, neste trabalho teremos só em conta a avaliação em Consultório.

Os resultados mostraram descidas da PA mais acentuadas no grupo tratado com base na hemodinâmica (148.9/95.9  $\pm$ 13,8/8.4 mmHg para 131.6/83.7  $\pm$ 11,4/6.7 mmHg) do que no grupo tratado de forma convencional (147.1/94.8  $\pm$ 9,5/7.8 mmHg para 136.1/87.0  $\pm$ 12,0/7.1).

Também o controlo da PA (PA<140/<90 mmHg) foi atingido mais frequentemente no grupo acompanhado pela BT do que no grupo standard, 61% em oposição a 45,5%.

Em termos de tratamento, a politerapia foi empregada mais vezes no grupo com recurso à BT (66,1%) do que no grupo tratado empiricamente (48,3%).

4. Sramek et al<sup>(38)</sup> - Normohemodynamic goal-oriented antihypertensive therapy improves the outcome:

Neste estudo são selecionados 383 pacientes com HTA, previamente tratados de forma convencional com pelo menos 2 fármacos anti hipertensores com 2 até 42 anos de terapêutica. 61 desses pacientes apresentavam-se normotensos (PAM<105 mmHg) à avaliação inicial não-invasiva da PA pelo que foram excluídos do restante estudo. Os restantes, abrangiam as várias categorias de HTA, 51 desses (15,9%) eram hipodinâmicos, 210 (65,2%) eram normodinâmicos e 61 (18,9%) eram hiperdinâmicos. Todos estes 322 pacientes foram medicados com fármacos específicos de acordo com o seu estado hemodinâmico, de modo a obterem um estado normodinâmico e normotenso.

Como resultado, após 3 semanas com nova medição, a terapia guiada por BT conseguiu atingir a normotensão em 203 pacientes (63%) apesar de esta não ter sido atingida pelo tratamento convencional. Um estado normodinâmico foi obtido em 242 pacientes (75%). Tal melhoria hemodinâmica foi atingida após a primeira intervenção terapêutica.

5. Sharman et al<sup>(39)</sup>- Improvement in Blood Pressure Control With Impedance Cardiography-Guided Pharmacologic Decision Making:

Este trabalho estuda 21 pacientes num contexto de cuidados de saúde primários, com hipertensão descontrolada ( $PA > 140/90$  mmHg), durante tratamento com 2 fármacos ou mais. Os pacientes foram tratados durante um período de aproximadamente 7 meses com base num protocolo de tratamento guiado por BT. A PAS no início era de  $157.2 \pm 13.9$  mmHg e a PAD de  $78.7 \pm 9.9$  mmHg, tendo a PAS descido no final para  $141.6 \pm 22.0$  mmHg ( $p < 0.001$ ) e a PAD para  $77.1 \pm 10.7$  mmHg ( $p > 0.05$ ). 57,1% da população conseguiu o controle da hipertensão ( $PA < 140/90$  mmHg). O número de fármacos utilizados aumentou de  $2.0 \pm 0.0$  para  $2.5 \pm 0.7$  ( $p < 0.05$ ). Aqueles que atingiram o controlo da sua PA tinham PAS e IRVS mais baixos que aqueles que não atingiram controlo.

Observou-se que a informação fornecida pela BT levou ao controlo da PA com 2 ou mais fármacos no seu regime de tratamento.

O número significativo de pacientes que não atingiu o controlo necessitaria de um aumento das doses medicamentosas ou da adição de mais um fármaco de outra classe apropriada ao estado hemodinâmico.

Outro tema abordado neste estudo é o da custo-efetividade desta técnica, que será mais aprofundado no próximo capítulo.

6. Badila et al<sup>(21)</sup> - The role of thoracic electrical bioimpedance in the control of high blood pressure:

Este estudo engloba 56 pacientes hipertensos, sem outras patologias ou complicações. Estes pacientes não estavam controlados ( $PA > 140 / > 90$  mmHg) apesar de já estarem medicados com anti hipertensores. Cada paciente foi avaliado seriadamente em 4 tempos, no início do estudo e mensalmente até perfazerem 3 meses. Foram determinados: volume intravascular, inotropia, vasoactividade, cronotropia, PA e perfusão sanguínea global (IC). O objetivo era um estado normodinâmico e normotenso, que foi atingido através da modificação do esquema terapêutico vigente ou por adição de novos agentes dependendo do estado hemodinâmico do paciente.

À primeira avaliação, 82,4% dos pacientes apresentava hipervolemia e/ou vasoconstrição (67,85%) e/ou hiperinotropia (37,5%).

O tratamento foi protocolado da seguinte forma: pacientes em que o parâmetro hemodinâmico alterado predominante fosse: Hipervolemia, seria adicionado ou reforçada a dose de um diurético com recomendação de dieta hipossalina; Vasoconstrição, seria usado ou aumentada a dose de um IECA/ARAI ou outro agente vasodilatador (incluindo BCC diidropiridinico se a vasoconstrição se mantivesse); Hiperinotropia, seria aplicado um B-

bloqueador ou aumentada a sua dose. Caso a medicação anterior não correspondesse ao estado hemodinâmico segundo o esquema anterior, esta seria retirada.

78,57% dos pacientes sofreu uma mudança no seu regime terapêutico após a primeira e a segunda avaliação hemodinâmica e no final do estudo, todos se encontravam a realizar politerapia: 42,85% com 2 fármacos; 41,07% com 3 fármacos e 16,06% com 4 fármacos.

O número de pacientes que sofreu efeitos adversos foi baixo (12,5%) e devido maioritariamente às características bioquímicas dos fármacos e não a desarranjos hemodinâmicos.

No final dos 3 meses de estudo, 83,92% dos pacientes apresentavam a PA controlada (PA<140/<90 mmHg).

7. Martell-Claros<sup>(40)</sup> - Refractory hypertension: A doses problem? Utility of a non-invasive hemodynamic study:

Este trabalho estuda uma população de 18 pacientes com HTA refratária, PA descontrolada apesar do tratamento com 3 ou mais agentes anti hipertensores, sendo um deles diurético. Estes pacientes foram submetidos a uma avaliação hemodinâmica por BT que foi repetida às 2 e 4 semanas, com modificações terapêuticas baseadas nos achados desta técnica.

12 destes pacientes (55,5%) conseguiram o controlo da sua PA, 10 após modificação das doses do seu tratamento atual e 2 após introdução de um novo fármaco. A PA evoluiu de 145/90,6 +-27,8/10,8 mmHg para 129/83 +-22,15/13,41 mmHg com o uso (médio) de 4,1 fármacos.

Na tabela 2 encontram-se resumidas as principais características e resultados obtidos nestes estudos.

O uso da monitorização hemodinâmica forneceu uma escolha e titulação acertada em todos estes estudos segundo um protocolo representado na figura 7, diferindo nas populações estudadas, duração e na extensão da descida da PA. Verificou-se também um maior recurso à politerapia nos grupos estudados pela BT, o que se pode traduzir na maior disponibilidade de dados que permite ao médico aplicar determinada classe com maior segurança e maior recurso à sinergia entre diferentes agentes com melhor controlo, com obtenção de um estado de normotensão e também de normohemodinâmica, que traz maiores benefícios e reduz os efeitos adversos.

Estes resultados denotam que a medição dos parâmetros e determinação do estado hemodinâmico do paciente permitem uma seleção mais eficaz da terapia anti hipertensora do que com a clínica isolada em pacientes com hipertensão resistente.



Tabela 2. Principais resultados dos estudos apresentados. NA não aplicável. \*após exclusão de inaptos  
\*\*após washout

Estudo: Autor e Ano de publicação	População: avaliada por BT/Total*	Duração do estudo	PA inicial (PAS/PAD mmHg): avaliada por BT-Abordagem Empírica
Taler <sup>14</sup> 2002	50/104	3 meses	169/87±3/2 - 173/91±3/2
Smith <sup>8</sup> 2006	69/164	3 meses**	155/94±13/9 - 156/92±13/9**
Krzesiński <sup>37</sup> 2013	59/114	91 dias	148.9/95.9±13,8/8.4 - 147.1/94.8±9,5/7.8
Sramek <sup>38</sup> 1996	322	3 semanas	NA
Sharman <sup>39</sup> 2004	21	7 meses	157.2/78.7±13,9/9.9
Badila <sup>21</sup> 2006	56	3 meses	NA
Martell-Claros <sup>40</sup>	18	4 semanas	145/90,6±27,8/10,8
Estudo: Autor e Ano de publicação	PA final (PAS/PAD mmHg): avaliada por BT-Abordagem Empírica	Taxa de controlo: avaliada por BT/Abordagem Empírica	Fármacos utilizados (média): avaliada por BT/Abordagem Empírica
Taler <sup>14</sup> 2002	139/72±2/1 - 147/79±2/1	56%/33%	5.8±0.4 / 4.6±0.5
Smith <sup>8</sup> 2006	129/76±14/11 - 136/82±15/10	77%/57%	2±0,8 / 2,1±0.9
Krzesiński <sup>37</sup> 2013	131.6/83.7±11,4/6.7 - 136.1/87.0±12,0/7.1	61%/45,5%	NA
Sramek <sup>38</sup> 1996	NA	63%	NA
Sharman <sup>39</sup> 2004	141.6/77.1±22.0/10.7	57,1%	2.5±0.7
Badila <sup>21</sup> 2006	NA	83,92%	NA
Martell-Claros <sup>40</sup>	129/83±22,15/13,41	55,5%	4,1

Os resultados destes estudos apoiam a BT como um método útil, eficaz e custo-efetivo no processo de escolha da terapia anti hipertensora, principalmente na HTA resistente.

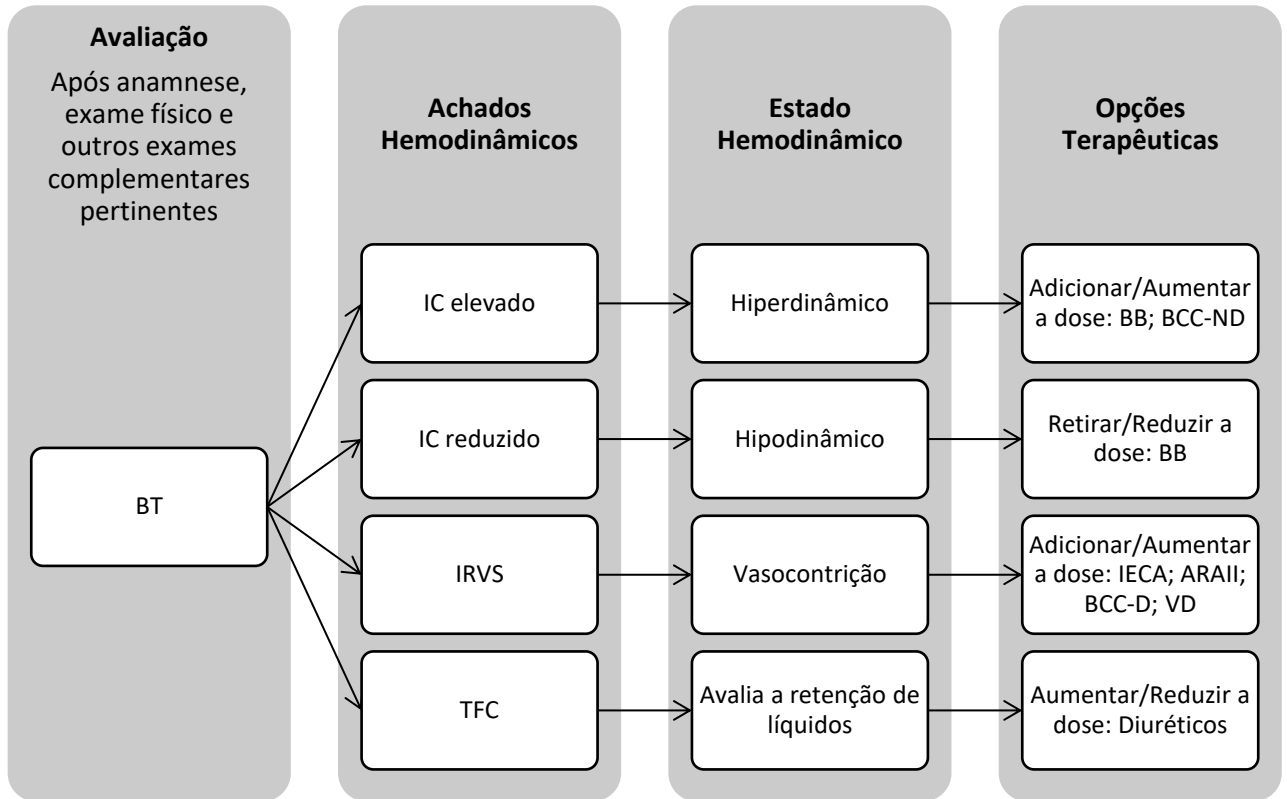


Figura 7. Protocolo utilizado na prescrição de anti hipertensores segundo os achados da BT. BT - Bioimpedância Torácica; IC - Índice Cardíaco; IRVS - Índice de Resistência Vascular Sistêmica; CFT - Condutividade do Fluido Torácico; BB - Beta-bloqueador; BCC-ND - Bloqueador de Canais de Cálcio Não-Diropiridinico; BCC-D - Bloqueador de Canais de Cálcio Diropiridinico; IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina; ARAlI - Antagonista do Receptor da Angiotensina II; VD - Vasodilatador. Adaptado de (31).

### Secção 4.3. Estudos de caso<sup>(41)</sup>

#### Subsecção 4.3.1. Combinação de 2 fármacos

Senhora de 73 anos com história conhecida de HTA diagnosticada há 3 anos e meio, apresenta-se na consulta para avaliação da PA. Antecedentes conhecidos: DRGE; Osteoporose; Tremor; Poliartropatia Inflamatória Inespecífica; Dislipidemia e AIT há cerca de 2 anos com perda visual transitória unilateral. No momento, a PA encontrava-se em 167/88 mmHg com FC 62 bpm. A sua medicação habitual inclui: Perindopril 4mg id; Metotrexato; Celecoxib; Omeprazol; Ácido fólico; Cálcio e Vitamina D. Queixava-se de tonturas que atribuía ao anti hipertensor recusando a subida da dose deste, preferindo mudar para outra medicação. Foi aplicada a BT com avaliação dos parâmetros pré e pós intervenção com Amlodipina e Benzanepiril 5/10mg, mostrados na tabela 3.

Tabela 3. Tratamento da HTA com 2 fármacos: amlodipina e benazepril. CFT - Condutividade do Fluido Torácico; DC - Débito Cardíaco; IA - Índice de Aceleração; IC - Índice Cardíaco; IRVS - Índice de Resistência Vascular Sistêmica; IS - índice sistólico; IV - Índice de Velocidade; PAM - Pressão Arterial Média; RVS - Resistência Vascular Sistêmica.<sup>(41)</sup>

Parâmetro	Pré-intervenção	Pós-intervenção	
Frequência Cardíaca	62	64	69
Pressão Arterial (mmHg)	167/88	143/72	120/59
PAM (mmHg)	115	95	77
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2.0	1.7	2.3
DC (L/min)	3.1	2.7	3.5
IS (L/bat/m <sup>2</sup> )	32	27	33
IRVS (dyne.s.cm-5.m <sup>2</sup> )	4364	4094	2458
RVS (dyne.s.cm-5)	2779	2624	1617
IA (/100/m <sup>2</sup> )	46	45	64
IV (/1000/s)	39	29	46
CFT (kOhm-1)	23.0	25.4	22.7

Após 1 mês, retorna ao consultório com resolução das tonturas e sem novos sintomas. O médico assistente duplicou a dose de amlodipina para 10mg e de benazepril para 20mg id.

A paciente regressou passadas 6 semanas sem sintomas *de novo*. As doses foram novamente ajustadas e a paciente foi aconselhada a continuar esta terapêutica e foi marcada nova consulta daí a 6 semanas.

Neste paciente, a PA elevada resulta de IRVS elevado e IC baixo, como é comum nos idosos e que se deve a diminuição da compliance arterial e ventricular<sup>(41,42)</sup>. O objetivo da terapêutica aqui deve ser a redução do IRVS sem comprometer o IC, que pode ser atingido através da utilização de um IECA/ARA ou outro agente vasodilatador como um BCC diidropiridínico.

As tonturas apresentadas pela paciente não se deviam a uma vasodilatação excessiva, como foi possível determinar pela BT, e achou-se apropriado a mudança para um IECA diferente e combinação com um agente de outra classe (BCC), e também o aumento das suas doses devido ao IRVS persistentemente aumentado.

Com a abordagem aos sintomas adversos apresentados pela paciente e consideração das suas queixas quanto ao fármaco utilizado (perindopril) e com a informação fornecida pela BT, foi também possível alterar o esquema terapêutico com confiança. Com isto, não só tratamos a HTA de uma forma dirigida como também reduzimos a não aderência ao tratamento. Com a PA controlada com fármacos bem tolerados diminuimos o número de consultas necessárias no futuro.

### Subsecção 4.3.2. Combinação de 3 fármacos

Senhor de 68 anos apresenta-se com HTA com 2 anos de evolução e DPOC. O único sintoma apresentado era a dispneia ocasional. Encontrava-se medicado com hidroclorotiazida 25mg e atenolol 100mg diariamente, juntamente com brometo de ipratrópio e salbutamol para inalação. A sua PA era de 166/94 mmHg com FC 58 bpm. Com ecocardiografia realizada revelando alargamento auricular esquerdo sem manifestação clínica. Procedeu-se à BT pré e pós intervenção com hidroclorotiazida, atenolol e lisinopril, representada na tabela 4.

Tabela 4. Tratamento da HTA com 3 fármacos: hidroclorotiazida, atenolol e lisinopril. Abreviações na Tabela 3.<sup>(41)</sup>

Parâmetro	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Frequência Cardíaca	59	56
Pressão Arterial (mmHg)	166/94	132/70
PAM (mmHg)	120	91
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2.6	2.7
DC (L/min)	4.9	5.1
IS (L/bat/m <sup>2</sup> )	44	48
IRVS (dyne.s.cm-5.m <sup>2</sup> )	3503	2506
RVS (dyne.s.cm-5)	1853	1325
IA (/100/m <sup>2</sup> )	47	70
IV (/1000/s)	36	50
CFT (kOhm-1)	27.2	26.3

4 semanas mais tarde, regressa sem novos sintomas. Com base na estabilidade do IC e CFT e melhora significativa da PA e RVS, foi continuada a medicação e marcada reavaliação após 1 mês para ponderar a diminuição da dose de B-bloqueador.

Este caso apresenta-nos um paciente com HTA e DPOC, medicado com B-bloqueador e um B-agonista simultaneamente, apesar do atenolol ser seletivo para receptores B<sub>1</sub>, responsáveis por efeitos na FC e contratilidade cardíaca, em grandes doses pode também bloquear receptores B<sub>2</sub>, que atuam periféricamente no músculo liso de artérias e bronquíolos. Mais uma vez, o objetivo torna-se reduzir o IRVS sem prejudicar o DC, pelo que se optou por adicionar um IECA ao regime. Devido ao seu efeito natriurético, não se verificou retenção de líquidos, evidenciado pelo CFT. Denota-se uma melhoria da performance cardíaca através aumento do IC, IA e IV, causados pela vasodilatação e diminuição da pós-carga.

Com o controlo da PA e monitorização com BT será possível ponderar a redução da dose de B-bloqueador e minimização dos seus efeitos adversos.

### **Subsecção 4.3.3. Combinação de 5 fármacos**

Senhora de 67 anos com história HTA por vários anos com medições de cerca de 210/110 mmHg. Outros antecedentes incluem Dislipidémia e Osteoporose. Apresenta-se sem sintomas, mas tem experienciado episódios de stress e ansiedade relacionados com valores elevados de PA no domicílio. Foi medida a PA: 206/103 mmHg e FC: 62 bpm. A auscultação revelou hiperfonese de A2 e presença de galope S4 sem outros achados. Toma diariamente: combinação triamtereno/hidroclorotiazida 37,5/25mg, atenolol 100mg, doxazosina 8mg, lisinopril 20mg, e também clonidina 0,1mg quando a sua PAS se encontra acima de 170 mmHg. Outras medicações tomadas regularmente incluem atorvastatina e alendronato. Estudos anteriores realizados incluíram estudo não-invasivo das artérias renais que foi inconclusivo e urina de 24h para doseamento de catecolaminas, ácido vanililmandélico e metanefrinas que se encontravam em níveis normais. Realizou-se BT pré e pós intervenção com triamtereno/hidroclorotiazida, atenolol, doxazosina, lisinopril e amlodipina, mostrado na tabela 5.

Tabela 5. Tratamento da HTA com 5 fármacos: triamtereno/hidroclorotiazida, atenolol, doxazosina, lisinopril e amlodipina. Abreviações na Tabela 3.<sup>(41)</sup>

Parâmetro	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Frequência Cardíaca	62	74
Pressão Arterial (mmHg)	206/103	143/68
PAM (mmHg)	144	98
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2.0	4.1
DC (L/min)	3.2	6.4
IS (L/bat/m <sup>2</sup> )	32	55
IRVS (dyne.s.cm-5.m <sup>2</sup> )	5178	1816
RVS (dyne.s.cm-5)	3424	1149
IA (/100/m <sup>2</sup> )	73	121
IV (/1000/s)	40	93
CFT (kOhm-1)	26.9	26

Passadas 2 semanas, a paciente contactou o consultório com queixas de sedeção e xerostomia pelo que foi observada pela enfermeira que notou um aumento continuado da PA. A clonidina foi suspensa devido aos efeitos provocados e foi aumentada a dose de amlodipina para 10mg 2id. 1 mês depois a sua PA era de 143/68 mmHg. Sem queixas e com medições no domicílio que variam entre 120 e 140/65 mmHg com raros episódios acima dos 140/80 mmHg. Porque houve uma melhora com esta combinação, esta foi continuada para reavaliação após 6 semanas. Se a PA se mantiver controlada, será considerada a remoção da doxazosina.

Através do uso da BT pôde-se verificar um IRVS bastante elevado com um IC baixo. Os IECAs e BCCs empregados baixam o IRVS sem afetar o IC. A avaliação pela BT permitiu reduzir a dose de atenolol e doxazosina, que reduzem o IC, e aumentar a dose de lisinopril e acrescentar a amlodipina ao regime com segurança e de forma tolerável pela paciente, com melhora da performance cardíaca e normotensão.

Com os casos apresentados, vemos que a BT ajuda a identificar o mecanismo responsável pela HTA, o que permite escolher o tratamento mais adequado para um determinado estado hemodinâmico. Permite também reduzir a ocorrência de efeitos adversos e reduzir o número de consultas necessárias para o controlo de PA.

Conclui-se que a BT fornece dados objetivos que podem ajudar na tomada de decisões em pacientes com HTA.

## Capítulo 5: Custo-efetividade

Atualmente é de extrema importância a gestão de recursos em saúde pelo que é necessário avaliar os custos de uma técnica em relação com os seus possíveis benefícios e verificar se esta será rentável tanto a curto como a longo prazo.

Vistas as vantagens clínicas da aplicação da BT sobre a abordagem tradicional da PA, resta verificar se esta é custo-efetiva em relação à mesma.

Esta temática foi abordada no estudo apresentado no capítulo anterior: Improvement in Blood Pressure Control With Impedance Cardiography-Guided Pharmacologic Decision Making por Sharman et al<sup>(39)</sup> que baseando-se em dados da American Heart Association, estima que o custo do tratamento da HTA em 2003 totalizou-se em 50,3 mil milhões USD, 17,8 mil milhões dos quais diretamente relacionado com o custo da medicação. A introdução de novos fármacos contribui para o aumento dos custos e não aparenta estar diretamente relacionada com um aumento significativo do controlo da PA, devendo-se a inúmeras razões e portanto, talvez o futuro se deva concentrar em novos métodos de monitorização adjuvantes ao tratamento da HTA ao invés de novos fármacos anti hipertensores.

No estudo realizado por Ferrario<sup>(43)</sup> é analisada a custo-efetividade a curto e longo prazo da BT quando aplicada a paciente com hipertensão não-controlada em comparação à abordagem empírica, baseando-se no estudo CONTROL realizado nos EUA.

Para avaliar a rentabilidade de uma nova técnica é necessário calcular a razão de custo-efetividade incremental, onde a diferença do custo é comparada com a diferença na efetividade entre as técnicas comparadas. A nova técnica deverá ser aceite se esta for menos dispendiosa e mais efetiva.

A curto prazo, a custo-efetividade é melhor medida pelo custo incremental por mmHg reduzido, e a longo prazo, pelo custo incremental por QALY ganho, que avalia tanto a qualidade como quantidade de vida.

Neste estudo, o custo incremental por mmHg incremental de PAS e PAD reduzido foi 44% mais baixo para PAS e 71% mais baixo para PAD em comparação à abordagem standard. Daqui conclui-se que a avaliação por BT mais custo-efetiva a curto prazo quando comparada à abordagem tradicional.

É contemplado que novas abordagens só deverão ser adotadas se o custo por QALY ganho for inferior a 50.000\$-100.000\$, quanto à BT é mostrado que esta reduz os custos e aumenta os QALYs, ficando-se nos 13,163\$ por QALY ganho, muito abaixo de tecnologias já vigentes:

aparelhos de assistência ao ventrículo esquerdo (500.000\$-1,4M\$), cardio-desfibriladores implantáveis (34.000\$-70.200\$) e terapia de ressincronização cardíaca (79.800\$-156.500\$). Torna-se claro que a abordagem por BT também é custo-efetiva a longo prazo.

É evidente que estudos de custo-efetividade são mais limitados que os estudos clínicos devido a todo o número de suposições feitas assim como a extrapolação de resultados a curto prazo para longo prazo, pelo que devemos tê-las em conta na interpretação destes dados.

Apesar destas limitações, a BT mostra-se vantajosa no seu custo-efetividade tanto a curto como longo prazo, o que a torna uma opção viável para a abordagem da HTA em meio clínico.



## Conclusões

A HTA é um problema global, com elevada prevalência e com consequências importantes, pelo que é fundamental promover a sua prevenção e otimizar as medidas terapêuticas aplicadas. Em determinados casos, isso pode ser complicado pelo desconhecimento do mecanismo exato responsável por esta doença, o que pode levar a resultados aquém do ideal. No entanto, conhecemos os intervenientes hemodinâmicos que resultam numa PA elevada que, quando determinados, podem facilitar a escolha do tratamento.

Existem formas de determinar estes parâmetros hemodinâmicos que são aplicados em alguns contextos, como Unidades de Cuidados Intensivos, no entanto são difíceis de aplicar em larga escala em ambientes menos especializados.

O método ideal seria custo-eficaz e fácil de aplicar, principalmente num contexto de Cuidados de Saúde Primários, utilizando, por exemplo, a BT como complemento à abordagem tradicional da HTA.

Foi demonstrado em vários estudos que a BT é comparável a outros métodos: Método de Fick, Termodiluição e RMN, na determinação de vários parâmetros hemodinâmicos em variados contextos, pelo que conclui que a BT é um método fiável na obtenção de dados fidedignos acerca do estado hemodinâmico de um paciente.

Quando aplicada em meio clínico na orientação da terapêutica anti hipertensora, verifica-se que quando a BT é utilizada, é conseguida uma maior descida da PA, frequentemente com obtenção de um estado normohemodinâmico e taxas de controlo superiores quando comparada à abordagem empírica convencional, concluindo-se que a abordagem com BT traz bons resultados no tratamento da HTA.

Nos casos clínicos descritos é verificado que a BT ajuda na avaliação e seguimento do estado hemodinâmico do paciente, auxiliando na prescrição da medicação com resolução da sintomatologia apresentada, por vezes atribuível à própria medicação. Pode-se concluir que BT permitiu a personalização do regime terapêutico consoante as necessidades do paciente, impostas pela PA elevada e pelos sintomas apresentados, e o estado hemodinâmico deste, permitindo atingir a normotensão, normohemodinâmica e melhorar a tolerabilidade ao tratamento o que se poderá manifestar numa maior satisfação do paciente e uma maior adesão terapêutica.

No último capítulo desta dissertação, é postulado que o futuro do tratamento da HTA deverá passar pela monitorização adjuvante, seja pela BT ou outro método, em vez da introdução de

novos fármacos, e é avaliada a custo-efetividade desta técnica a curto e longo prazo, concluindo-se que é custo efetiva em ambas as situações.

No entanto, não foram encontrados estudos que avaliem a efetividade desta abordagem a longo prazo, avaliando se a redução da PA se mantém ou se é suplantada por modificações do estado hemodinâmico que se traduzem no retorno a um estado hipertenso. O impacto desta descida em termos de morbimortalidade não foi determinado em nenhum estudo e não foi comparado o surgimento de efeitos adversos em pacientes seguido com ou sem avaliação pela BT.

Por fim, conclui-se que BT é um método fiável, efetivo e rentável, que permite uma abordagem personalizada que supera a abordagem atual ao problema da HTA a curto prazo, em termos de redução da PA e obtenção de um estado normohemodinâmico.

## **Perspetivas Futuras**

De momento, a abordagem da HTA assenta na compreensão da sua fisiopatologia e na experiência do médico assistente. Os mecanismos fisiopatológicos exatos ainda permanecem obscuros, mas talvez no futuro estes venham a ser desvendados de forma a permitir uma nova abordagem à verdadeira causa deste problema e permitir evitar os desfechos adversos, por vezes fatais, que o acompanham.

No tempo presente, podemos focar-nos nas repercussões hemodinâmicas que HTA traz, com o uso de técnicas efetivas, seguras e acessíveis, como se apresenta a BT. Esta técnica acrescenta uma informação mais completa acerca do estado hemodinâmico do paciente à abordagem convencional por medição esfigmométrica da PA, que permite a escolha de um regime terapêutico personalizado e que se foca nos parâmetros hemodinâmicos disfuncionais permitindo a sua correção, retorno a um estado hemodinâmico normal e normalização da PA.

Aplicada num contexto de Cuidados de Saúde Primários, poderia ser utilizada na monitorização de uma grande população com a caracterização do estado hemodinâmico desta com contribuição para uma compreensão mais profunda da HTA e com uma prescrição mais eficaz segundo as necessidades de cada paciente com redução dos efeitos adversos causados por uma utilização inadequada de certas classes farmacológicas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e a sua adesão terapêutica.

No entanto, não se sabe se esta normalização é mantida a longo prazo, qual o seu efeito sobre a morbimortalidade e se esta abordagem é isenta de eventos adversos, pelo que são

necessários estudos mais prolongados que analisem estes desfechos de forma a determinar a utilidade da BT num acompanhamento por vários anos.

A Hipertensão Arterial é uma preocupação presente, mas a sua abordagem poderá diferir no futuro: com uma prescrição personalizada segundo o estado hemodinâmico do paciente, que poderá incluir a Bioimpedância Torácica como método de monitorização, tal como a atual esfigmomanometria.

## Bibliografia

- (1) World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014. [on-line]. Available from: URL: <http://www.who.int/>
- (2) World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases, 2014. Geneva, WHO, 2014. [on-line]. Available from: URL: <http://www.who.int/>
- (3) Norma nº 020/2011 de 28/09/2011 atualizada a 19/03/2013 da Direção Geral da Saúde - Hipertensão Arterial: Definição e classificação. [on-line]. Available from: URL: <http://www.dgs.pt/>
- (4) Direção Geral de Saúde. A Saúde dos Portugueses. Perspetiva 2015. Lisboa, DGS, 2015. [on-line]. Available from: URL: <http://www.dgs.pt/>
- (5) Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
- (6) 2013/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013. [on-line]. Available from: URL: <http://www.escardio.org>
- (7) Polónia J, Martins L, Pinto F, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *Journal of Hypertension* 2014;32:1211-1221.
- (8) Smith RD, Levy P, Ferrario CM. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2006;47:771-777.
- (9) Khalil S, Mohktar M, Ibrahim F. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors*. 2014;14(6):10895-10928.
- (10) Sodolski T, Kutarski A. Impedance cardiography: A valuable method of evaluating haemodynamic parameters. *Cardiology Journal*. 2007;14(2):115-126.
- (11) De Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal. The PAP study. *Rev Port Cardiol* 2007;26(1):21-39.
- (12) Macedo ME, Ferreira RC. A Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários, em Portugal: contributo para o conhecimento epidemiológico da população em 2013. *Revista Factores de Risco*. 2015;36:47-56.
- (13) Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*. 1991;151:1786-1792.
- (14) Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39:982-988.

- (15) Cushman WC, Ford CE, Einhorn PT, Wright Jr JT, Preston RA, Davis BR et al. Blood pressure control by drug group in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:751-760.
- (16) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594-599.
- (17) Nasser SA, Lai Z, O'Connor S, Liu X, Flack JM, Does earlier attainment of blood pressure goal translate into fewer cardiovascular events? *Curr Hypertens Rep*. 2008;10:398-404.
- (18) Goodfriend, Theodore L. Hypertension primer: the essentials of high blood pressure. Eds. Joseph L. Izzo, and Henry Richard Black. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- (19) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
- (20) American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics— 2006 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2006.
- (21) Badila, E, Dorobantu, M, Bartos, D, Iorgulescu, C. The role of thoracic electrical bioimpedance in the control of high blood pressure. *Romanian J Cardiol*. 2006;21:13-22.
- (22) Oparil S, Zaman, MA, Calhoun, DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139:761-776.
- (23) Ventura, HO, Taler, SJ, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *Am J Hypertens*. 2005;18:26-43
- (24) Sramek BBo. Better outcomes: A significant majority of hypertension is of hemodynamic origin and should be treated as such. International Hemodynamic Society, 2000. Available from: URL: <http://www.hemodynamicsociety.org>
- (25) De Maria AN, Raisinghani A. Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age? *Congest Heart Fail*. 2000;6:7-18.
- (26) Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE, Dalton ML. Impedance cardiography. The next vital sign technology? *Chest*. 2003;123:2028-2033.
- (26) Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W, Kawecka, Jaszcz K, Toft, I. et al. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients. *Blood Pressure*. 2013;22(6):362-370.
- (27) Kubicek WG, Patterson RP, Witsoe DA. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1970;170(1):724-732.
- (28) Bernstein, DP. Oxygen transport and utilization in trauma. In Capan LM, Miller SM, Turndorf H, eds. *Trauma Anesthesia and Intensive Care*. Philadelphia: JB Lippincott. 1991;5:115-165.
- (29) Osypka MJ, Bernstein DP. Electrophysiologic principles and theory of stroke volume determination by thoracic electrical bioimpedance. *AACN Clin Iss*, 1999;10: 385-395.

- (30) Nyboer J, Bagno S, Barnett A, et al. Radiocardiograms: electrical impedance changes of the heart in relation to electrocardiograms and heart sounds. *J Clin Invest.* 1940;19:963
- (31) Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4:5-16.
- (32) Albert, NM, Hail, MD, Li J, Young, JB. Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure. *Am J Crit Care.* 2004;13:469-479.
- (33) Drazner MH, Thompson B, Rosenberg PB, Kaiser PA, Boehrer JD, Baldwin BJ et al. Comparison of impedance cardiography with noninvasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2002;89:993-995.
- (34) Ziegler D, Grotti L, Krucke G. Comparison of cardiac output measurements by TEB vs. intermittent bolus thermodilution in mechanical ventilated patients. *Chest* 1999;116:281.
- (35) Yung G, Fedullo P, Kinninger K, Johnson W, Channick R. Comparison of impedance cardiography to direct Fick and thermodilution cardiac output determination in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail.* 2004;10(2):7-10.
- (36) Villacorta H, Villacorta A, Amador F, Hadlich M, Albuquerque D, Azevedo C. Bioimpedância Transtorácica Comparada à Ressonância Magnética na Avaliação do Débito Cardíaco. *Arquivo Brasileiro Cardiologia.* 2012;99:1149-1155
- (37) Krzesiński P, Gielerak GG, Kowal JJ. A “patient-tailored” treatment of hypertension with use of impedance cardiography: a randomized, prospective and controlled trial. *Med Sci Monit.* 2013;19:242-250.
- (38) Sramek BBo, Tichy J.A., et al: Normohemodynamic goal-oriented antihypertensive therapy improves the outcome. The American Society of Hypertension, 11th Scientific Meeting, New York, 1996.
- (39) Sharman DL, Gomes CP, Rutherford JP. Improvement in blood pressure control with impedance cardiography-guided pharmacologic decision making. *Congest Heart Fail.* 2004;10:54 - 58 .
- (40) Martell Claros N, Abad-Cardiel M, Maroun-Eid C, Fernandez-Cruz A. Refractory hypertension: A doses problem? Utility of a non-invasive hemodynamic study. Unidad de Hipertensión, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, H. Clínico San Carlos, Madrid, Spain.
- (41) Sanford T, Treister N, Peters C. Use of noninvasive hemodynamics in hypertension management. *American journal of hypertension.* 2005;18(2):87-91.
- (42) Abdelhammed, Abdelhammed I, et al. Noninvasive hemodynamic profiles in hypertensive subjects. *American journal of hypertension.* 2005;18(2):51-59.
- (43) Ferrario, CM, Smith RD. Cost-Effectiveness of Impedance Cardiography Testing in Uncontrolled Hypertension. *American Heart Hospital Journal.* 2006;4(4):279-289.