Danielli Haddad Syllos Dezen

**Avaliação do desempenho do escore de hipertensão
a curto prazo do “Framingham Heart Study” no
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Educação e Saúde
Orientador: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dezen, Danielli Haddad Syllos

Avaliação do desempenho do escore de hipertensão a curto prazo do Framingham Heart Study no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Danielli Haddad Syllos Dezen. — São Paulo, 2019.

Tese (doutorado) — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Paulo Andrade Lotufo.

Descritores: 1. Hipertensão 2. Mortalidade. 3. Estudos de validação 4. Aplicações da epidemiologia 5. Curva ROC 6. Fatores de risco 7. Doenças cardiovasculares 8. Medidas de associação, exposição, risco ou desfecho 9. Estudos longitudinais

USP/FM/DBD-433/19

DEDICATÓRIAS

Aos meus pacientes, todo meu respeito e gratidão. Que eu possa adquirir novas habilidades a cada dia, com o objetivo de superar as expectativas, diminuir a dor e o sofrimento daqueles que confiam suas vidas em minhas mãos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e avós, que me ensinaram valores que hoje norteiam uma história de força, superação e fé.

Aos tios Jorge, Miriam, Bete, Carlos, Silvia e Michel. Aos primos Fefa, Rê, Jorginho, Marina, Gui, pelas inúmeras horas extras de amor em família.

Ao Prof. Dr. Paulo A. Lotufo e Profa. Isabela Benseñor, que me mostraram ao longo destes 4 anos o imenso comprometimento de grandes pesquisadores e seres humanos que são.

A todos os pesquisadores, participantes e envolvidos direta ou indiretamente no estudo ELSA-Brasil, pela imensa dedicação e doação à ciência.

Ao Hospital Sírio Libanês, pelo acolhimento e dedicação incansável a mim e aos meus pacientes.

Aos amigos que ficam quando as luzes se apagam, minhas reverências: Dr. Paulo Neder e família, Luciana de Oliveira e família, Profa. Dra. Alessandra Goulart e família, Prof. Dr. Cristiano Nabuco e família, Sonia Lages Lustosa de Altavila e família, Sandra Coccatto, Profa. Tania Mara Castro, Vanda Sansão, Sra. Izilda Marcia Salto, Doris Salvá, Profa. Clarissa Nars.

Às queridas Cleide Alves Almeida e Gleiciane Ferreira Soares.

Aos meus queridos Doutores Fernando Cutait Maluf, José Luiz Bevilacqua, Gustavo Gibin e Monica Aribi.

Aos meus queridos Prof. Dr. Valter Lunardi, Prof. Dr. Flavio Taratsouchi, Profa. Dra. Giselda Hironaka, Profa. Dra. Christina Brito, Gisele Chinellatto, Gisele Gengo, Silvia Malta, Adeilson Wanderley e família, Belinha Levy e família.

Às crianças: Bel, Carminha, Sophia Harris, Sophia Celso, Vitoria P. Teppet, Dante, Malu e Breno, que me emprestaram sua energia nos momentos mais difíceis.

À Fabiana, minha querida irmã, pelo exemplo do que é o amor ao próximo. Não há gratidão maior em tê-la ao meu lado.

Ao meu sobrinho Pedro, por me acolher em sua casa e em seu coraçãozinho nobre.

À Marina, filha mais que amada.

Ao meu eterno Golden Retriever – Thor, pelo amor recebido ao longo dos 5 meses em que estivemos juntos.

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	IX
RESUMO	XI
ABSTRACT	XIII
1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Evolução do conceito de hipertensão arterial	16
1.2 A atualidade da hipertensão no mundo	18
1.3 Fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial	20
1.4 Revisão de literatura: modelos preditores de risco para hipertensão	25
1.5 Limitações das ferramentas de risco para hipertensão	27
2. MÉTODOS	29
2.1 ELSA-Brasil: conceito e delineamento	29
2.2 ELSA Brasil: medida de pressão arterial e definição de hipertensão arterial	30
2.3 Uso de medicamentos	31
2.4 Informações sobre dieta e variáveis de estilo de vida	32
2.5 Outras variáveis de exposição avaliadas	33
2.6 Casos incidentes de hipertensão	34
2.7 Abordagem analítica	35

3.	RESULTADOS	38
3.1	População estudada	38
3.2	Descrição dos casos incidentes de hipertensão	39
4.	DISCUSSÃO	50
5.	CONCLUSÕES	55
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
7.	ANEXO	66

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AVC Acidente Vascular Cerebral

DAP Doença Arterial Periférica

EUA Estados Unidos

ELSA-Brasil Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

GBD Global Burden of Disease

IMC Índice de Massa Corpórea

IAM Infarto Agudo do Miocárdio

IC Insuficiência Cardíaca

PAD Pressão Arterial Diastólica

PAS Pressão Arterial Sistólica

RCQ Relação Cintura-Quadril

Vigitel Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas
por Inquérito Telefônico

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

Figura 1	Número de participantes analisados após exclusão de variáveis com os critérios estipulados.....	39
Figura 2	Descrição da incidência cumulativa em quatro anos de hipertensão arterial (%) no ELSA-Brasil de acordo com sexo, raça/cor da pele referidas, escolaridade formal, hábito de fumar, atividade física no lazer (AF), história familiar de hipertensão (HistFam) e categorias de índice de massa corpórea (IMC)	41
Figura 3	Apresentação das curvas ROC na amostra de validação dos escores de risco para hipertensão: Figura 3a. Escore ajustado de Framingham; Figura 3b. Escore ELSA-Brasil	46

TABELAS

Tabela 1	Características gerais dos participantes do ELSA-Brasil na segunda visita (2012-14) de acordo com a incidência de hipertensão arterial em relação à linha de base (2008-10)	40
Tabela 2	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística aplicado na amostra de derivação considerando as variáveis do escore de hipertensão do “Framingham Heart Study” entre 4.823 participantes do ELSA-Brasil na amostra de derivação	43

Tabela 3	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística aplicado na amostra de derivação considerando as variáveis escolhidas para compor o escore ELSA-Brasil de hipertensão. Cálculo de incidência de hipertensão em quatro anos entre 4.672 participantes do ELSA-Brasil	45
Tabela 4	Análise do NRI (Net Reclassification Index) entre os escores ajustados de Framingham e ELSA-Brasil	49

RESUMO

Dezen DHS. *Avaliação do desempenho do escore de hipertensão a curto prazo do “Framingham Heart Study” no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

O “Framingham Heart Study” publicou uma equação que permite estimar a incidência de hipertensão em um período de seguimento de quatro anos. No Brasil, apenas o Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), com 15.105 homens e mulheres de 35 a 74 anos recrutados de 2008 a 2010, possui informação suficiente tanto para validar o escore de risco de Framingham para hipertensão como para criar uma nova equação com base na população brasileira. Analisou-se o desempenho preditivo do “Framingham Risk Score” para hipertensão no ELSA-Brasil usando como variável de desfecho a incidência de hipertensão em quatro anos. Uma divisão aleatória foi realizada no grupo de 8.027 pessoas que participaram da segunda visita (2012-14) e que não tinham hipertensão na linha de base. Criou-se um conjunto de dados de derivação ($n = 4.825$ participantes; 60%) e um outro conjunto de dados de validação ($n = 3.202$; 40%). Os resultados mostraram que o escore de risco de Framingham para hipertensão e o escore de risco ELSA-Brasil foram relativamente semelhantes. A estatística qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow aplicada para o “Framingham Risk Score” foi 3,78; (valor $p = 0,876$), e para o nosso modelo foi 8,22; (valor $p = 0,41$), revelando boa discriminação e calibração para ambos os modelos. O modelo ELSA-Brasil subestimou mais do que o modelo Framingham (15% vs. 9%) para aqueles com baixo risco de hipertensão. Por outro lado, a superestimação foi menor no modelo ELSA-Brasil comparada à aplicação do modelo de Framingham (17% vs. 24%) para aqueles em risco alto.

Descritores: Hipertensão; Mortalidade; Estudos de validação; Aplicações da Epidemiologia; Curva ROC; Fatores de risco; Doenças cardiovasculares; Medidas de associação, exposição, risco ou desfecho; Estudos longitudinais.

ABSTRACT

Dezen DHS. *Performance of the Near-Term Hypertension Risk Score from “Framingham Heart Study” in the ELSA-Brasil population* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. High blood pressure is one risk factor preventable that predicts could avoid a high incidence of cardiovascular health-adverse outcomes as well as on the all-causes of deaths. The Framingham Heart Study published an equation that permits to estimate the 4-year incidence of hypertension among adults. In Brazil, only the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) of 15.105 men and women aged 35 to 74 years old enrolled in 2008-10 has data that can validate the Framingham Risk Score for Hypertension, and create a new equation according to the Brazilian population. We examined the predictive performance of the Framingham Risk Score for Hypertension in the ELSA-Brasil using as an outcome variable, the 4-year incidence of hypertension. We split randomly the 8.027 participants who participated in the second visit (2012-14) and without hypertension at baseline in derivation data set (n = 4.825 participants; 60%), a validation data set (n = 3202; 40%). The area under the curve for Framingham Risk Score for Hypertension and ELSA-Brasil Risk Score was relatively similar. Hosmer-Lemeshow chi-squared statistic applied for the Framingham Risk Score was 3.78; (p-value = 0.876) and for our model was 8.22; (p-value = 0.41), disclosing good discrimination and calibration for both models. Even with this classification intervals, our model presents more underestimation of the risk, classifying 15% of the participants with new onset of hypertension in low risk versus 9% of the Framingham model and less overestimation of the risk, classifying 17% of the

participants without hypertension as high risk versus 24% of the Framingham model. We concluded that the Framingham Risk Score for Hypertension has an acceptable performance when applied in the ELSA-Brasil population with good discrimination and calibration.

Descriptors: Hypertension; Mortality; Validation studies; Uses of epidemiology; ROC curve; Risk factors; Cardiovascular diseases; Measures of association, exposure, risk or outcome; Longitudinal studies.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em todo o mundo, tendo como um dos seus fatores de risco a pressão arterial elevada, cuja redução ou controle pode reduzir significativamente a carga da doença cardiovascular. A edição de 2017 do Global Burden of Disease (GBD – Estudo de Carga Global de Doença, em português) descreveu os níveis de pressão arterial no período de 1985 a 2016 com base em 88 milhões de participantes com prevalência de hipertensão diferenciada entre e dentro de regiões e países – de acordo com o desenvolvimento socioeconômico deles. A maior frequência entre homens foi localizada na região da Europa Central (33%), e entre mulheres na África Subsaariana (28%). A hipertensão arterial é o principal fator de risco responsável tanto pela redução da longevidade como pelo aumento do tempo de vida com incapacidades indicado pela metodologia DALY (Disability Adjusted Life Years) (STANAWAY et al., 2018); (ZHOU et al., 2018); (NCD Risk Factor Collaboration, 2018); (FOROUZANFAR et al., 2017).

No Brasil, a prioridade em termos de atenção primária à saúde é a redução da hipertensão arterial, bem como ações que evitem a elevação da pressão arterial na população (LOTUFO, 2017). Atualmente, a melhor descrição da hipertensão arterial em termos de saúde coletiva é a contradição aparente entre o conhecimento adquirido em anos recentes e a dificuldade para conter a mortalidade e a incidência de doenças e de incapacidades decorrentes da pressão arterial elevada (NCD Risk Factor Collaboration, 2018); (FOROUZANFAR et al., 2017). Se por um lado a hipertensão é um fator de risco cardiovascular de reconhecimento e identificação fáceis, com tratamento acessível e relativamente barato, ela também é o fator de risco mais importante na redução de tempos

perdidos de vida em todo o planeta, o mesmo ocorrendo particularmente no Brasil (GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018); (LOTUFO, 2019).

1.1 EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

A identificação da hipertensão arterial como um problema de saúde pública tal como conhecemos hoje é relativamente recente. Descreve-se a epidemiologia da hipertensão em fases, a começar com a descrição da doença de Bright até o primeiro quarto do século XX; o reconhecimento de ser um fator de risco com os estudos atuariais e epidemiológicos; o surgimento de tratamento em massa para redução da pressão arterial com os primeiros anti-hipertensivos; o aprofundamento dos estudos epidemiológicos identificando a origem dos valores elevados e diferenciados de pressão arterial entre populações; e mais recentemente, a realização de ensaios clínicos mostrando a viabilidade da prevenção de níveis elevados de pressão arterial em populações (POSTEL-VINAY, 1996); (LEVY et al., 2013); (EDWARDS et al., 2014); (PAUL, 1989).

A descrição da doença de Bright em 1836, por Richard Bright (BRIGHT, 1836), revelou várias associações importantes, como a existente entre hipertrofia ventricular e albuminúria. Em 1879, Frederick Mahomed (MAHOMED, 1879) relacionou pela primeira vez a doença de Bright à pressão arterial. Mas somente depois da publicação de Scipione Riva-Rocci (RIVA-ROCCI, 1896) sobre a criação do esfigmomanômetro, em 1896, e da descrição, por Nikolai Korotkof (KOROTKOF, 1905), da padronização de ausculta dos ruídos vasculares arteriais, em 1905, que o conceito de hipertensão arterial passou a se cristalizar.

Em 1914, J. W. Fischer, médico de uma seguradora americana, medindo a pressão arterial de todos os candidatos a seguro de vida, acompanhou 2.661 homens, entre 40 e 60 anos, que tiveram a pressão arterial sistólica (PAS) medida no ano de 1906 como pressão média de 142 mmHg. Fischer notou que três anos depois o subgrupo com valor médio mais elevado (153 mmHg) sofreu 30% a mais de eventos fatais (FISCHER, 1914). Esse conhecimento foi repetidamente observado nas décadas seguintes, mas sem que houvesse o aparecimento de ações preventivas ou terapêuticas disponíveis. Até então o termo “fator de risco” não havia sequer sido apresentado, muito menos se consolidado em termos teóricos, em parte porque o diagnóstico de hipertensão arterial trazia pouco ou mesmo nenhuma ação prática por parte do médico.

Com o aumento das mortes súbitas e do infarto agudo do miocárdio (IAM) nos Estados Unidos (EUA) após a Segunda Guerra Mundial, o então serviço de Saúde Pública do país organizou um estudo epidemiológico na cidade de Framingham, a 40 km de Boston e população de 28 mil habitantes. Em 1948, foram realizados os primeiros exames em 5.102 homens e mulheres, que voltariam a ser examinados a cada dois anos e seguidos anualmente com o objetivo de identificar eventos de interesse, como angina do peito, morte súbita, morte por todas as causas, IAM não fatal, doença cerebrovascular (isquêmica e hemorrágica), doença arterial periférica (DAP) e insuficiência cardíaca (IC) congestiva (KANNEL et al., 1961). Os resultados iniciais somente seriam conhecidos no início dos anos 1960, e revelaram que a hipertensão arterial era um dos três fatores de risco para a doença coronariana aguda (ao lado do colesterol elevado e do tabagismo) e o principal para o acidente vascular cerebral (AVC), em que é praticamente um fator de risco isolado (WOLF et al., 1991).

O surgimento dos primeiros estudos de coorte, como o “Framingham Heart Study” em 1948 e outros de menor extensão, ocorre no início dos anos 1950, com a chegada dos anti-hipertensivos (reserpina, hidralazina e guanetidina) e diuréticos que obtiveram credibilidade por parte dos médicos para o controle dos níveis elevados de pressão arterial. A grande mudança, no entanto, se daria com os primeiros ensaios clínicos controlados, como os do “Veterans Administration” (1967, 1970 e 1972), o “Hypertension Detection and Follow-up Program” (1979) e o “Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension” (1980). Eles foram decisivos para a mudança de comportamento ao demonstrar que os anti-hipertensivos eram medicamentos seguros, com algum grau de efeitos indesejáveis, mas inegável utilidade na redução de danos aos órgãos-alvo e de eventos fatais e não fatais (EDWARDS et al., 2014).

1.2 A ATUALIDADE DA HIPERTENSÃO NO MUNDO

Embora a hipertensão arterial seja mais frequente em países desenvolvidos (37,3%) do que naqueles em desenvolvimento (22,9%), a carga global causada pela doença é maior nos países em desenvolvimento em razão do número maior de habitantes. A tendência da pressão arterial no mundo foi avaliada entre 1980 e 2008 em um estudo que abrangeu 199 países, com um total aproximado de 5 milhões participantes. A PAS em homens diminuiu 0,8 mmHg por década. Entre as mulheres esse decréscimo foi de 1 mmHg. Quando há a separação por sexo, as maiores reduções ocorreram entre os homens da Europa Ocidental (-2,1 mmHg) e entre as australianas (-3,9 mmHg). No Brasil, os homens sofreram uma queda de -1,8 mmHg por década, enquanto a queda entre as mulheres foi de -3,5 mmHg. Os valores da PAS entre as brasileiras foram semelhantes aos apresentados pelas mulheres da Europa Ocidental, ficando atrás apenas das australianas. Porém, o declínio

dos valores pressóricos em populações está longe de representar diminuição da importância da hipertensão arterial em todo o mundo (DANAIE et al., 2011).

A sequência de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos em hipertensão arterial comprovam que se trata do principal problema de saúde pública da atualidade. Pela primeira vez, a doença será a responsável pela maior redução em anos perdidos de vida na comparação com as questões relacionadas à desnutrição e às doenças infecciosas. (NCD Risk Factor Collaboration, 2018); (FOROUZANFAR et al., 2017).

A publicação do GBD 2015 mostrou que 41% das mortes relacionadas à PAS acima de 140 mmHg ocorreram em decorrência de doenças cardiovasculares. As demais foram devidas à insuficiência renal. Das mortes causadas por doenças cardiovasculares, 40,1% estavam associadas à doença isquêmica do coração e 40,4% a doenças cerebrovasculares (FOROUZANFAR et al., 2016). Facilmente diagnosticada segundo o GBD 2010, a hipertensão arterial nesse ano estava presente em 69% dos indivíduos com primeiro episódio de IAM, em 75% com IC e em 60% com DAP (LIM et al., 2010). Seu tratamento comprovadamente reduz em torno de 40% o risco de acidente vascular encefálico e em 14% o de eventos isquêmicos do coração. Ao longo da vida, a probabilidade de tornar-se um hipertenso é de mais de 90%, além do que um terço dos adultos pré-hipertensos pode evoluir para a hipertensão em quatro anos (ECHOUFFO-TCHEUGUI et al., 2013).

Dentro desse contexto, a hipertensão é responsável direta ou indiretamente por 50% da mortalidade cardiovascular no Brasil, e quando comparada a outros países torna-se o maior fator de risco para mortes e anos de vida perdidos (SIQUEIRA et al., 2017); (SCALA et al., 2015); (LIM et al., 2012). Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2016 revelam que,

em 27 cidades estudadas no País, a prevalência da hipertensão arterial ficou em 25,7%, com uma prevalência maior de mulheres (27,5% versus 23,6% de homens) e atingindo 64,2% de indivíduos acima dos 65 anos. De acordo com a pesquisa, quase a metade dos hipertensos (41,8%) possui nível de escolaridade inferior a oito anos de estudo. O diagnóstico da doença mostra-se desigual no Brasil: 16,9% em Palmas, a menor prevalência de diagnóstico médico de hipertensão, e 30,9% no Rio de Janeiro, a maior prevalência (Vigitel, 2016).

Na cidade de São Paulo, um estudo realizado em três momentos (2003, 2008 e 2015), com aplicação de questionário para hipertensão, apontou que a prevalência de hipertensão autorreferida no ano de 2003 foi de 11,7% (IC95%: 9,4-14,5), aumentando para 16,0% (IC95%: 14,3-17,9) em 2008 e 27% no período 2003-2015 (RP = 1,27; IC95%: 1,03-1,60). Houve elevação no uso de dieta alimentar para controle da hipertensão nos períodos analisados (2003-2008, RP = 2,04; IC95%: 1,42-2,91); (2003-2015, RP = 1,51; IC95%: 1,05-2,15) (STOPA et al., 2018).

1.3 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Os fatores de risco de incidência da hipertensão arterial podem ser modificáveis ou não modificáveis. Echouffo-Tcheugui et al., em uma revisão sistemática sobre modelos de risco preditores para hipertensão, cita que as variáveis mais determinantes incluídas ao final dos escores de risco analisados foram: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), PAS basal, pressão arterial diastólica (PAD) basal e histórico familiar positivo para hipertensão e tabagismo. Em adição, síndrome metabólica, genes, diabetes, nutrição

(crescimento fetal e na primeira infância), poluição, exposição ao chumbo, estresse psicossocial, ingestão de sal e potássio, depressão, duração do sono, apneia e uso de anticoncepcionais femininos são descritos em vários outros estudos (KEARNEY et al., 2005); (ECHOUFFO-TCHEUGUI et al., 2013); (TOCCI et al., 2007).

Em 2014, Kobuko descreveu os fatores de risco atrelados ao estilo de vida e indicados nas diretrizes de tratamento de hipertensão arterial desenvolvidas nos EUA, Japão e Europa. Faziam parte desses consensos as recomendações sobre abandono do tabagismo, restrição de sal, aumento do consumo de vegetais e frutas, assim como de peixe, diminuição da ingestão de gordura saturada, controle do peso, atividade física regular e moderação no consumo de álcool (KOBUKO, 2014).

A raça ou a cor de pele associam-se a diferentes prevalências de hipertensão arterial. No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 e o Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) mostraram que a prevalência de hipertensão é maior entre as pessoas que referiram sua raça ou cor de pele como parda ou negra na comparação com aqueles que informaram ser brancos (ALVES et al., 2016); (CHOR et al., 2015). A existência da relação entre níveis pressóricos e raça é atribuída a fatores sociais, como baixo nível educacional, menor poder aquisitivo e exposição à discriminação e violência de algumas populações étnicas específicas, levando ao estresse crônico (CUEVAS et al., 2017). O ELSA-Brasil descreveu que a discriminação racial, ou por qualquer outro motivo, associa-se à maior prevalência da hipertensão (MENDES, 2018).

O sedentarismo ou a ausência de atividade física regular são, desde 1950, vinculados a um maior risco de doença cardiovascular. Pesquisadores avaliam o risco relativo de morte por qualquer causa e por doenças específicas (cardiovasculares, por exemplo) associadas

com inatividade. Como um fator de risco isolado, acredita-se que a inatividade física é responsável por 5% a 13% dos casos de hipertensão atualmente (WARBURTON et al., 2006); (MYERS et al., 2002). No ELSA-Brasil, mostrou-se que quem pratica atividade física por mais de 150 minutos semanalmente apresenta risco cardiovascular 22% menor na comparação com os participantes sedentários (LIN et al., 2016). O ELSA-Brasil também identificou que os participantes que iam a pé ou de bicicleta ao trabalho tinham uma frequência maior de hipertensão em relação a quem utilizava outras formas de transportes, o que permite considerar a hipótese de que a exposição à poluição urbana tenha impacto nos níveis de pressão arterial. (TREFF et al., 2017).

O tabagismo, por sua vez, continua sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo. O uso crônico de cigarros diminui o óxido nítrico e causa disfunção endotelial, remodelamento cardíaco e aumento do estresse oxidativo. A nicotina provavelmente libera vasopressina. O efeito do cigarro em alguns estudos parece ser mais intenso entre os homens. (MAHMUD, 2014); (ORTH, 2004). A incidência de hipertensão é maior entre os que consomem mais de 15 cigarros por dia. Vale destacar que em alguns estudos, fumantes registram pressão arterial menor do que ex-fumantes, provavelmente pela manutenção do peso. Cada cigarro fumado eleva transitoriamente a pressão arterial, que retorna aos níveis basais após 30 minutos. O aumento também parece ser mais proeminente no primeiro cigarro do dia e em associação com a ingestão de café (TEO et al., 2006); (JATOI et al., 2007); (BOWMAN et al., 2007); (NARKIEWICZ et al., 1995); (PERKINS et al., 1989).

Já os fatores socioeconômicos sempre foram atrelados a condições precárias de saúde. Em três edições (1998, 2003 e 2008) da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), as maiores prevalências de hipertensão arterial em participantes com mais de

20 anos foram identificadas naqueles com menor escolaridade e baixa renda. (LOBO et al., 2017). No ELSA-Brasil, a forma de execução do trabalho avaliado pelos instrumentos de demanda-controle e de “job strain” atestou que aqueles com menor controle e maior demanda das atividades laborais apresentam prevalência mais alta de hipertensão (JUVANHOL et al., 2017); (JUVANHOL et al., 2018). Também no ELSA-Brasil, mostrou-se que a mobilidade social intrageracional associa-se a alterações significativas na pressão arterial.

O consumo de sal tem sido sempre apontado como determinante para o aumento da pressão arterial com a idade. Em 1997, Lawrence e colaboradores validaram, em uma amostra de 459 participantes, que uma dieta rica em frutas, vegetais e com baixos teores de gordura saturada diminuiu os níveis pressóricos (redução de 5,5 mmHg para a PAS e de 3,0 mmHg para PAD) em relação ao grupo-controle. Houve a contração dos níveis pressóricos tanto nos indivíduos hipertensos como nos normotensos. Os hipertensos tiveram redução de 11,4 mmHg para a PAS e de 5,5 mmHg para a PAD. A dieta empregada recebeu o nome de Dieta DASH (Diet Approach to Stop Hypertension) (APPEL et al., 1997). No ELSA-Brasil, utilizando-se a excreção urinária de sódio como marcador da ingestão de sal, foi possível mostrar que quanto maior a ingestão, maior os níveis tensóricos (MILL et al., 2019).

A obesidade também é considerada como um fator de risco para a hipertensão arterial, embora seu exato mecanismo seja ainda desconhecido. Algumas hipóteses foram descritas, como a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o aumento do sistema simpático e a inibição do sistema natriurético. As células adiposas secretam substâncias bioativas que induzem o aparecimento de hipertensão, tais como leptina, fator de necrose tumoral, entre outras. O IMC, a circunferência abdominal e a relação cintura-

quadril (RCQ) são os parâmetros comumente utilizados para refletir a adiposidade corporal total ou visceral e prever o risco de hipertensão (SAMADIAN, 2016). Alguns estudos mais recentes relatam que a adiposidade localizada no segmento superior corporal é mais patogênica que a adiposidade total e visceral.

Método simples, de fácil obtenção em consultório e barato, a circunferência do pescoço já foi associada à síndrome metabólica, à apneia do sono e a doenças cardiovasculares. No entanto, poucos estudos dedicaram-se à relação entre ela e a hipertensão arterial, sendo que seus resultados foram conflitantes. Drager e colaboradores demonstraram que a apneia do sono é a condição que mais se associa à hipertensão resistente (64%), e não o hiperaldosteronismo. Considera-se como fatores preditores para a apneia a idade acima de 50 anos, a presença de roncos e o aumento da circunferência do pescoço. Esta, por sua vez, é um preditor de risco para apneia e faz parte do cálculo do escore NoSAS, cuja performance demonstrou-se superior aos escores existentes (Berlin e STOP-Bang); (SAMADIAN, 2016); (FAN et al., 2017); (DRAGER et al., 2010); (LOGAN, 2001); (MARTI-SOLER et al., 2016).

Finalmente, o consumo de bebidas alcoólicas possui relação direta com a hipertensão, de maneira dose-dependente. A história natural dessa associação desenvolve-se em cinco etapas, sendo que a última é a fase terminal da doença hepática com altos níveis de pressão arterial. Estudos sobre alcoolismo mostram que mais de 50% dos alcoólatras têm pressão arterial superior a 140x90mmHg. O possível benefício do uso moderado do álcool para a doença coronariana se dá pelo aumento do HDL colesterol e pela queda do LDL colesterol, porém às custas de um aumento da pressão arterial. Entre os bebedores excessivos ocorre o aumento de triglicérides e o aparecimento de diabetes. Nas mulheres, a relação do consumo de álcool em doses maiores com a hipertensão ainda é conflitante.

Estudos indicam que o consumo de bebida alcoólica fora das refeições aumenta o risco de hipertensão, independentemente da quantidade ingerida (SAMADIAN, 2016).

1.4 REVISÃO DE LITERATURA: MODELOS PREDITORES DE RISCO PARA HIPERTENSÃO

No caso da hipertensão, a presença de fatores de risco ocorre mais comumente de forma combinada. Além de uma suposta predisposição genética ainda não esclarecida, conforme comentado anteriormente, determinantes ambientais podem contribuir para uma agregação de fatores. Reunidos em um modelo multivariado de estratificação de risco, eles permitiriam identificar em larga escala, em uma população, quem se beneficiaria de intervenções de prevenção primária.

Ao realizarem uma revisão sistemática sobre modelos de risco preditores de hipertensão em 2013, Echouffo-Tcheugui e colaboradores encontraram 8.069 citações, sendo que, após critérios de exclusão, identificaram 15 ferramentas ou modelos de predição de risco. Seis deles foram desenvolvidos nos EUA, cinco na Inglaterra e os quatro restantes foram criados e validados para as populações da Tailândia, China, Suécia e Irã. A maior parte da população envolvida nos estudos norte-americanos e ingleses era branca. Nenhum modelo citado foi realizado ou validado na América do Sul. Os fatores de risco incluídos com mais frequência foram idade, sexo, IMC, PAS, PAD, histórico familiar de hipertensão e tabagismo. Alguns modelos avaliaram também a interferência do estado marital, consumo de álcool, ingestão de fibras, glicemia e diabetes.

Uma das ferramentas publicadas por Thomas A. Pearson e colaboradores foi desenvolvida na Johns Hopkins University por meio de um seguimento de 1.130 ex-alunos de Medicina, do sexo masculino e por volta dos 30 anos de idade. Os pesquisadores detectaram uma melhora na predição de risco após a inclusão de marcadores bioquímicos, como nível sérico de glicose, ácido úrico e contagem de glóbulos brancos, associados a fatores de risco tradicionais. Identificou-se também que a incidência de doença coronariana era melhor predita através de uma equação contendo idade, colesterol de base no início do estudo, presença de tabagismo e histórico familiar de doença coronariana. Para predição de hipertensão, os dados referentes a idade, PAS inicial, histórico familiar para a doença e o índice de Quetelet foram significativos.

Já o escore de risco para Hipertensão a Curto Prazo do “Framingham Heart Study”, publicado em 2008, incluiu participantes envolvidos na coorte entre a segunda visita (1979 a 1983) e a sétima (1998 a 2001), desde que ambos os pais estivessem envolvidos nas coorte original (total de 8.813 avaliações).

Os critérios de exclusão foram presença de hipertensão, doença cardiovascular, creatinina sérica maior que 2 mg/dl, idade menor que 20 anos e maior que 69, com diabetes. O número de participantes foi de 1.717 pessoas. Foi realizada a regressão de Weibull para o cálculo do escore e a predição calculada para o risco de aparecimento de hipertensão em 1 ano, 2 anos e 4 anos. Os resultados podem ser interpretados através da probabilidade em porcentagem (valor obtido diretamente da fórmula de regressão) ou de pontos atribuídos às variáveis envolvidas na equação. O escore obteve uma boa discriminação (área abaixo da curva = 0,788 [95% IC 0,733-0,803]) e boa calibração (Hosmer-Lemeshow = 4,35 p valor = 0,88).

A equação preditiva inclui mesmas são sexo, IMC, idade ajustada para PAD, presença ou não de tabagismo e histórico familiar para hipertensão. O modelo do “Framingham Heart Study” foi validado externamente, em quatro populações independentes: britânica, chinesa, coreana e a amostra do estudo MESA (ECHOUFFO-TCHEUGUI et al., 2013); (MUNTNER et al., 2010); (PARIKH et al., 2008).

Como descrito acima, no escore de hipertensão de Framingham, o total de pontos varia de 12 pontos negativos para 28 pontos positivos, sendo que o menor risco estimado é de 0,06 % em um ano a 85,74% em quatro anos.

O uso rotineiro de modelos preditores de hipertensão pode levar a uma série de vantagens, trabalhando melhor o modo de prescrição e a abordagem individualizada a partir do risco de desenvolvimento da patologia (com potencial impacto para adesão, modificação do estilo de vida e uso adequado das medicações caso haja a indicação). Além disso, os escores de risco deverão servir para uma seleção mais aprimorada dos indivíduos em estudos clínicos de prevenção, projetar uma possível epidemia de hipertensão em algumas populações e alocar melhores recursos para a contenção dos agravos socioeconômicos decorrentes da doença (ECHOUFFO-TCHEUGUI et al., 2013); (MUNTNER et al., 2010).

1.5 LIMITAÇÕES DAS FERRAMENTAS DE RISCO PARA HIPERTENSÃO

As limitações das ferramentas de risco para hipertensão se devem a sua aplicação a uma determinada população e à necessária revalidação em outras. A maioria dos estudos não

foi realizada tendo a análise de hipertensão como desfecho, gerando dúvidas a respeito da coleta de dados e da padronização da mensuração da pressão arterial, entre outros fatores. A maior parte dos escores não beneficia os jovens, pois a maioria encontra-se em baixo risco, nem os muito idosos, em função de sua pequena participação. Vale a pena ressaltar que, ao se identificar o alto risco de desenvolver hipertensão por uma ferramenta preditora, há a possibilidade de impacto negativo para o indivíduo do ponto de vista da saúde mental e de repercussões dos efeitos colaterais de medicações, na tentativa de prevenir o aparecimento dos desfechos estudados (COONEY, 2009); (MUNTNER et al., 2010).

2. MÉTODOS

2.1 ELSA-BRASIL: CONCEITO E DELINEAMENTO

O presente estudo analisa dados dos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, o ELSA-Brasil, cujo objetivo principal é investigar a incidência e a progressão das doenças cardiovasculares. Trata-se de uma coorte com linha de base realizada entre 2008 e 2010. Nesse período foram examinados 15.105 homens e mulheres com idade entre 35 e 74 anos. Os participantes são funcionários de seis universidades públicas: Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), em Vitória, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), em Porto Alegre, Universidade de São Paulo (USP), em São Paulo, e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro. Uma descrição mais detalhada do delineamento do ELSA-Brasil pode ser consultada em artigos que detalham suas variáveis de exposição e desfechos utilizados (Aquino et al., 2013); (Lotufo, 2013); (Schmidt et al., 2015).

O ELSA-Brasil efetivou ainda mais duas visitas nos períodos 2012-14 e 2017-19. Ambas consistiram na aplicação de questionários gerais e específicos para cognição, dieta, doença mental, discriminação, atividade física e atividade laboral (Chor et al., 2013). Realizaram-se medidas antropométricas, de pressão arterial, eletrocardiograma, determinação da variabilidade da frequência cardíaca e determinação da velocidade da onda de pulso (Mill et al. 2013).

Amostras de sangue separadas em soro e plasma foram coletadas em jejum e após duas horas de teste de carga oral com 75 g de glicose, além de uma amostra de urina ser

recolhida após 12 horas (Fedeli et al., 2013). Todas as amostras são analisadas para exames-padrão e várias alíquotas ficam armazenadas em uma central de criobiologia para estudos posteriores (Pereira et al., 2013).

Exames sonográficos foram feitos para determinação em artéria carótida comum do espessamento da camada médio intimal (Santos et al., 2014) e para determinação de esteatose hepática (Goulart et al., 2015). Em São Paulo, realizou-se a determinação do escore de cálcio em território arterial coronariano (Pereira et al., 2016).

A identificação de eventos nos participantes do ELSA-Brasil é realizada anualmente por contato telefônico, para permitir que se confirmem as seguintes situações: estado vital (vivo ou morto), doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e outras afecções cardiovasculares, cânceres e internações por causas diversas. Os casos incidentes de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e redução de função renal são obtidos a partir da segunda visita (Barreto et al., 2013).

2.2 ELSA BRASIL: MEDIDA DE PRESSÃO ARTERIAL E DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

A medida da pressão arterial foi realizada após cinco minutos de repouso, com o participante sentado em uma sala silenciosa, a uma temperatura controlada (20°C-24°C) e usando um dispositivo validado (Omrom HEM 705). Três medidas foram tiradas com intervalos de um minuto. Para minimizar erros, a segurança na padronização dos procedimentos deu-se por meio de treinamentos feitos em todas as universidades envolvidas (Centros de Investigação) a fim de minimizar os erros (Mill et al, 2013).

Medidas de teste-reteste foram realizadas sob condições similares, rapidamente após as mensurações originais. A correlação dos coeficientes intraclass foram 0,88 (95% IC 0,82;0,91) para pressão arterial sistólica (PAS) e 0,89 (95% IC 0,83;0,82) para pressão arterial diastólica (PAD). Dados de 230 participantes revelaram uma concordância no diagnóstico entre a medida casual da pressão arterial e a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA) em 78% ($\kappa = 0,44$) (Nascimento et al., 2013).

A medida casual da pressão arterial foi definida como a média das duas últimas medidas de um total de três realizadas. A hipertensão arterial foi classificada a partir de três critérios: PAS maior ou igual a 140 mmHg, PAD maior ou igual a 90 mmHg e usuário de medicações para tratar hipertensão. Para ser considerada uma medicação anti-hipertensiva, o participante deveria relatar, no mínimo, uma das categorias de anti-hipertensivos listados e responder “sim” na questão “existe alguma medicação para a pressão que você tomou nas últimas duas semanas?” Aqueles que responderam “sim” para a questão “algum médico já falou para você que você tem hipertensão?” foram considerados cientes de sua condição de hipertensos, exceto mulheres que relataram a doença durante a gravidez. O critério para considerar a hipertensão controlada foi ter a PAS abaixo de 140 mmHg e a PAD abaixo de 90 mmHg (Chor et al., 2015).

2.3 USO DE MEDICAMENTOS

Todos os participantes foram questionados a respeito de eventual uso de medicações contínuas durante as duas semanas que antecederam o estudo. Em caso positivo, foram requisitadas para as clínicas envolvidas na pesquisa as prescrições médicas dos fármacos. Essas informações foram registradas durante a entrevista em um formulário específico.

Os agentes anti-hipertensivos relatados pelos participantes foram classificados em sete categorias, de acordo com a ação farmacológica primária: diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio, antagonistas da angiotensina II, vasodilatadores (ação direta) e agentes simpatolíticos de ação central e periférica (Lotufo et al., 2015).

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE DIETA E VARIÁVEIS DE ESTILO DE VIDA

O peso, a altura e as circunferências abdominal e do quadril foram avaliados com o participante em pé, vestido com uniforme leve, padronizado para o estudo, sem sapatos e sob jejum de 8 a 12 horas. O peso foi ajustado o mais próximo de 0,1 kg com uma balança calibrada, e a altura medida com um estadiômetro vertical ajustada o mais próximo de 0,1 cm. A circunferência abdominal foi medida com fita métrica e ajustada o mais próximo de 0,1 cm do centro, entre as costelas inferiores e cristas ilíacas para o quadril, na maior protusão das nádegas. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado com peso em quilogramas (kg) dividido pela altura em metro quadrado (m²) (MILL et al., 2013).

Com o objetivo de analisar o consumo de sal, um total de 14.750 participantes do ELSA-Brasil realizou a coleta da urina produzida ao longo da noite. A validação de 12 horas de urina colhida foi baseada em três critérios: volume maior ou igual a 250 ml, período de coleta entre 10 a 14 horas e uma excreção urinária de creatinina em homens maior ou igual a 7,2 mg/kg e menor ou igual a 16,8 mg/kg em mulheres, maior ou igual a 5,6 mg/kg e menor ou igual a 12,6 mg/kg. (MILL et al., 2019).

As variáveis sobre atividade física foram definidas com o uso da seção de atividade de lazer do Questionário de Atividade Física Internacional (IPAQ), forma longa, de acordo com o IPAQ Guidelines for Data Processing and Analysis (Lin et al., 2016); (Treff et al., 2017).

A avaliação da dieta foi mensurada a partir de um questionário quantitativo e de frequência da ingestão de nutrientes que incluiu 114 itens alimentares referentes aos últimos 12 meses. A ingestão média de álcool foi calculada em gramas por dia (Aquino et al., 2012).

2.5 OUTRAS VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO AVALIADAS

Para o diagnóstico de diabetes, os participantes foram submetidos à coleta por venopunção com 12 horas de jejum durante a manhã, logo que chegaram ao local, seguindo procedimentos padronizados de coleta e processamento. O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) foi realizado em todos os participantes que desconheciam ter a doença, por meio da administração de 75 g de glicose, seguindo procedimentos padronizados. A glicose foi mensurada a partir do método de hexoquinase (ADVIA Chemistry Siemens, Deerfield, IL, EUA). A hemoglobina glicada foi mensurada usando cromatografia líquida de alta pressão (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA). A condição de diabetes foi classificada de forma abrangente, usando as medidas de glicose séricas e a resposta do participante sobre já ter sido diagnosticado com a doença. Era considerado diabético quando respondia de forma afirmativa (“sim”) para a questão “você já foi avisado por um médico de que você já teve ou tem diabetes?” ou “você usou medicação para diabetes nas últimas duas semanas?”. Aqueles com um diagnóstico prévio

eram reavaliados através dos resultados de exames e reclassificados a partir dos três critérios estabelecidos para o diagnóstico de diabetes: presença de glicose de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, teste de tolerância à glicose maior ou acima de 200 mg/dl e hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% (Schmidt et al., 2014).

A creatinina foi mensurada pelo método cinético Jaffé (Advia 1200 Siemens) e padronizada por meio de diluição por espectrometria, como recomendado pelo Programa Nacional de Educação em Doença Renal. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada usando a fórmula CKD-Epi originada do Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, mas sem correção para raça (Barreto et al., 2016).

2.6 CASOS INCIDENTES DE HIPERTENSÃO

Esta pesquisa analisa a presença de novos casos de hipertensão (em média após 3,8 anos) detectados durante a Onda 2, a segunda fase de avaliação do ELSA-Brasil, ocorrida entre 2012 e 2014. Os critérios de medição da pressão arterial e de escrutínio de medicamentos foram os mesmos realizados na linha de base. Os critérios de inclusão e exclusão para a presente análise foram baseados nos critérios prévios do “Framingham Heart Study”, a saber:

1. Ausência de diagnósticos prévios à Onda 2 de diabetes, doença coronariana, insuficiência cardíaca (IC) e AVC.
2. Creatinina sérica na linha de base inferior a 2 mg/dL.
3. Idade inferior a 70 anos.

2.7 ABORDAGEM ANALÍTICA

1. Seleção dos participantes que não alcançaram critério para diagnóstico na linha de base e se enquadravam nos critérios baseados no “Framingham Heart Study” descritos anteriormente.
2. Criação de variável numérica correspondente à probabilidade (em porcentagem) de um participante do ELSA-Brasil vir a ser hipertenso quatro anos após a linha de base, conforme a equação originada do Escore de Risco de Hipertensão a Curto Prazo do “Framingham Heart Study”.
3. Classificação aleatória do banco derivado do ELSA-Brasil na amostra de derivação (60%) e na de validação (40%), seguindo as diretrizes do “Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis” (TRIPOD) (MOONS, 2015). A amostra de derivação será a base para a construção dos escores (ver a seguir) e a amostra de validação avaliará o desempenho do novo escore, a saber: calibração, discriminação e análise das tabelas de reclassificação líquida.
4. Criação do escore ajustado do “Framingham Heart Study” na amostra de derivação por meio das mesmas variáveis e procedimentos estatísticos realizados no estudo original do “Framingham Heart Study”. A fórmula do novo escore foi calculada através dos coeficientes beta obtidos em função da regressão logística binária na amostra de derivação. Todas as variáveis categóricas foram dicotômicas, exceto histórico familiar de hipertensão e IMC.

5. Comparação dos escores de risco de hipertensão calculados nas populações do ELSA-Brasil (amostra de derivação) e do “Framingham Heart Study”, e seu modelo ajustado na amostra de validação com determinação da curva ROC (Receiver Operating Characteristic; em português, “Característica de Operação do Receptor”).
6. Criação de um novo escore de risco, incluindo outros fatores de risco, escolaridade e circunferência do pescoço, o que seria o “Escore ELSA de Pressão Saudável”. Sua fórmula foi calculada por meio dos coeficientes beta obtidos na regressão logística binária na amostra de derivação. O Escore ELSA de Pressão Saudável foi então aplicado na amostra de “validação” e comparado nesta amostra com o escore ajustado de Framingham em relação ao seu desempenho mediante:
 - 6.a Comparação entre os resultados da curva AUC (Area Under the ROC Curve; em português, “Área Abaixo da Curva ROC”) (discriminação) e os dois escores (Figura 3);
 - 6.b Calibração pelo teste de qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow;
 - 6.c Análise do Índice de Reclassificação Líquida (NRI, do inglês “Net Reclassification Index”) (Tabela 4);

Após a seleção dos participantes da amostra, escolhemos variáveis independentes que preenchem os seguintes critérios: circunferências do pescoço, da cintura e do quadril, frequência cardíaca de base, atividade de lazer e estado civil.

Classificamos como categóricas nove variáveis: sexo, raça, nível educacional, estado civil, IMC, tabagismo, atividade física no lazer, consumo de álcool e histórico familiar para hipertensão. Consideramos como variáveis numéricas mais nove itens: idade, circunferência da cintura, circunferência do quadril, circunferência do pescoço, PAS, frequência cardíaca e consumo de sal.

Realizamos o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e a análise do comportamento da distribuição das variáveis contínuas pelo histograma com o objetivo de fazer os testes de hipóteses (paramétricos ou não paramétricos). Variáveis com distribuições não paramétricas ainda foram transformadas com análise logarítmica para que pudessem ser avaliadas por testes paramétricos. Sendo assim, nenhuma variável contínua precisou ser submetida ao teste de Mann-Whitney.

A partir dos testes de hipóteses efetuados, descrevemos as características gerais da população estudada na linha de base (Onda 1) de acordo com as 18 variáveis escolhidas e sua distribuição entre não hipertensos e hipertensos, encontradas após quatro anos na Onda 2. Toda a análise foi realizada usando o IBM SPSS Statistics versão 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e o software R versão 3.5 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

Após revisão literária, realizamos a validação do escore de risco de hipertensão de Framingham em seis passos (MOONS, 2015).

3. RESULTADOS

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

A Figura 1 revela o número de participantes analisados na presente análise de acordo com os critérios estipulados a priori. Para o estudo de incidência de hipertensão foram excluídos 5.416 participantes (classificados como hipertensos na linha de base), totalizando 9.689 pessoas (64,1% dos participantes da linha de base). Posteriormente, excluíram mais 1.032 participantes que relataram diagnóstico médico de doença cardiovascular (infarto agudo do miocárdio [IAM], revascularização cardíaca, insuficiência cardíaca [IC] e acidente vascular cerebral [AVC]), diabetes autorreferido e aqueles com creatinina sérica superior a 2 mg/dL, chegando ao número de 8.657 indivíduos (57,3 % dos participantes da linha de base). Finalmente, não foram incluídos 141 indivíduos com idade superior a 70 anos na linha de base e 493 que não tiveram todos os dados completos para o cálculo do escore do “Framingham Heart Study”, resultando em uma amostra final de 8.027 pessoas (53,1% dos participantes da linha de base).

Considerando somente aqueles 9.689 participantes elegíveis para o cálculo de incidência, por não serem classificados como hipertensos na linha de base, 1.203 (12,4% do elegíveis) foram excluídos por atender os critérios do “Framingham Heart Study”. Por outro lado, 493 não tinham informação completa (5,3% dos elegíveis iniciais ou 9,3% daqueles que atendiam aos critérios do “Framingham Heart Study”).

FIGURA 1

Número de participantes analisados após exclusão de variáveis
com os critérios estipulados

3.2 DESCRIÇÃO DOS CASOS INCIDENTES DE HIPERTENSÃO

A Tabela 1 e a Figura 2 mostram os mesmos resultados relativo aos 1.088 casos incidentes de hipertensão nos 8.027 participantes elegíveis observado por 3,8 anos. As médias de pressão arterial sistólica (PAS) entre os casos incidentes (123 mmHg) e entre aqueles com pressão arterial normal (111,9 mmHg) são significativas tanto do ponto de vista clínico como epidemiológico, principalmente por aqueles classificados como incidentes estarem utilizando anti-hipertensivos.

TABELA 1

Características gerais dos participantes do ELSA-Brasil na segunda visita (2012-14) de acordo com a incidência de hipertensão arterial em relação à linha de base (2008-10)

Variáveis	Hipertensão arterial incidente		P valor
	Não (n=6939)	Novos casos (n=1088)	
Idade (anos)*	48,6 ± 0,9	50,9 ± 0,2	<0,0001
Sexo (%)			
Feminino	4190 (60,4%)	582 (53,5%)	<0,0001
Masculino	2749 (39,6)	506 (46,5)	
Raça/cor de pele (%)			
Branca	3938 (57,3%)	517 (48%)	<0,0001
Parda	1857 (27%)	341 (31,6%)	
Negra	835 (12,2%)	185 (17,2%)	
Asiática	182 (2,7%)	23 (2,1%)	
Indígena	57(0,8%)	12 (1,1%)	
Educação Formal (%)			
Ensino básico ou inferior	499 (7,2%)	130 (12,9%)	<0,0001
Fundamental	2260 (32,6%)	411 (37,8%)	
Superior	4180 (60,2%)	547 (50,3%)	
Tabagismo (%)			
Nunca	4320 (62,3%)	590 (54,2%)	<0,0001
Ex-fumante	1710 (24,6%)	347 (31,9%)	
Fumante	909 (13,1%)	151 (13,9%)	
Atividade física no lazer (%)			
Baixa	5139 (75,3%)	847 (79,5%)	
Moderada	939 (13,8%)	143 (13,4%)	
Vigorosa	743 (10,9%)	76 (7,1%)	
História familiar hipertensão (%)			
Nenhuma	2749 (39,6%)	377 (34,6%)	0,003
Pai ou mãe	3319 (47,9%)	547 (50,3%)	
Ambos	870 (12,5%)	164 (15,1%)	
Ingestão excessiva de álcool	372 (11,2%)	83 (15,7%)	0,004
Sim			
Ingestão de sal (g/24 hs)*	9,30±4,2	10,07±4,5	
Peso (Kg)*	69,9 (0,2)	75,7(0,4)	<0,0001
IMC (Kg/ m²)			<0,0001
<25	3399 (49,0%)	308 (28,3%)	<0,0001
25 – 29,9	2624 (37,8%)	495 (45,5%)	
≥30	913 (13,2%)	285 (26,2%)	
Diferença de peso entre após 4 anos (Kg)*	1,7±0,06	2,13±0,2	
Circunferência da cintura (cm)*	86,5±0,1	92,4±0,	0,009
Circunferência do quadril (cm)*	100,3±0,1	102,8±0,3	<0,0001
Circunferência do pescoço (cm)*	35, ±0,42	36,9±0,11	<0,0001
Pressão arterial sistólica (mmHg)*	111,9±0,13	123,8±0,28	
Pressão arterial diastólica (mmHg)*	71,2±0,9	79,2±0,2	

A incidência em quatro anos foi de 13,6% em toda amostra. No entanto, os valores brutos mostraram valores maiores do que a média para homens (15,5%). A incidência foi maior naquelas pessoas que informaram raça/cor de pele negra (18,1%), parda (15,5%) e indígena (17,4%). Aqueles que somente cursaram o ensino básico (20,7%) ou até o fundamental (15,4%) apresentaram incidência maior em relação aos demais. Como esperado, aqueles que pararam de fumar tiveram incidência maior (16,9%) do que entre os que nunca fumaram (12%) e os que ainda fumam (14,2%). Participantes que não realizavam atividade física apresentaram incidência discretamente maior (14,1%) comparado com quem praticava atividade física moderada (13,2%), mas significativamente maior em relação àqueles que se exercitam com frequência de mais de 150 minutos por semana.

FIGURA 2

Descrição da incidência cumulativa em quatro anos de hipertensão arterial (%) no ELSA-Brasil de acordo com sexo, raça/cor da pele referidas, escolaridade formal, hábito de fumar, atividade física no lazer (AF), história familiar de hipertensão (HistFam) e categorias de índice de massa corpórea (IMC)

A adiposidade mostrou relação direta com a incidência de hipertensão nas medidas das cinturas do quadril, da cintura e do pescoço. A incidência de hipertensão naqueles classificados como obesos foi de 15,9%, com sobrepeso, de 14,1%, e com peso normal, de 12,1%.

A tabela 2 mostra as estimativas dos coeficientes da regressão logística realizada com as mesmas variáveis do “Framingham Heart Study” aplicada na amostra de “derivação” do ELSA-Brasil ($n = 4.823$). Trata-se do ajuste realizado no escore de hipertensão de Framingham (escore ajustado) na amostra estudada.

Pelas variáveis do escore original de hipertensão de Framingham aplicadas na amostra ELSA-Brasil de derivação, detectamos que indivíduos com pai ou mãe hipertensos possuem 40% a mais de chances de se tornarem hipertensos em relação àqueles sem histórico de pais hipertensos.

Os participantes com pai e mãe hipertensos possuem 1,61 vezes a chance de apresentarem hipertensão ao longo de quatro anos em relação aos participantes com ausência de histórico de hipertensão parental. Ter sobrepeso aumenta em 60% a chance de se tornar hipertenso em comparação aos indivíduos com índice de massa corpórea (IMC) normal. E para quem se encontra na faixa da obesidade o risco dobra. Ser fumante aumenta em 20% a chance de se tornar hipertenso em relação ao não fumante ou ao ex-fumante. No entanto, o valor p foi não significativo para a variável tabagismo, o que pode ser explicado pelo fato de que essa variável considera serem tabagistas apenas aqueles que fumaram nos últimos 12 meses da entrevista. Os demais foram considerados como não fumantes. Estudos mostraram que parar de fumar implica em ganho de peso e indiretamente aumento da pressão arterial. Portanto, a não significância do valor p pode ser explicada

pelo fato de que a maior contribuição para casos de hipertensão é dada por ex-fumantes alocados no grupo de não fumantes no estudo original de Framingham, levando a esses resultados. A variável sexo não se mostrou importante (valor $p > 0,05$). O valor do teste Hosmer-Lemeshow ($\chi^2=6,135$, $gl=8$, valor $p = 0,632$) resultou em bom ajuste.

TABELA 2

Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística aplicado na amostra de derivação considerando as variáveis do escore de hipertensão do “Framingham Heart Study” entre 4.823 participantes do ELSA-Brasil na amostra de derivação

Variável	Categoria	n	Amostra de derivação (n=4823)				
			Coeficiente	OR	IC (95%)		P valor
					Inferior	Superior	
Idade (anos)		4823	0,164	1,178	1,033	1,343	0,014
Sexo	Homens	1928	Referência				
	Mulheres	2895	0,132	1,14	0,93	1,39	0,197
Pais com histórico de hipertensão	Nenhum	1867	Referência				
	1	2350	0,322	1,38	1,12	1,70	0,002
	2	606	0,479	1,61	1,196	2,178	0,002
Tabagismo	Nunca ou ex-fumante	4192	Referência				
	atual	631	0,184	1,202	0,916	1,576	0,185
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)	< 25	2220	Referência				
	25 a 29,9	1878	0,444	1,560	1,261	1,929	<0,0001
	≥30	725	0,700	2,015	1,555	2,610	<0,0001
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		4823	0,072	1,074	1,060	1,089	<0,0001
Pressão Arterial diastólica (mmHg)		4823	0,158	1,171	1,071	1,281	0,001
Idade: Pressão Arterial diastólica (mmHg)		4823	-0,002	0,998	0,997	0,99996	0,045
Intercepto			-24,550	<0,0001			

A tabela 3 mostra os coeficientes beta e as “odds ratio” das variáveis selecionadas para compor o escore ELSA-Brasil de hipertensão (n=4672), após tais variáveis serem submetidas à análise de regressão simples e estudo de interações entre elas, principalmente entre idade, PAS e PAD, algo já descrito em literatura. (KIVIMÄKI et al., 2009).

As variáveis que restaram no modelo, assim como na fórmula de Framingham, foram idade, sexo, história familiar para hipertensão, tabagismo, IMC, PAS, PAD e idade ajustada por PAD, acrescidos das novas variáveis atividade física no laser e nível educacional. Aqui nota-se que participantes com menor nível educacional possuem 1,28 vezes a chance de se tornarem hipertensos se comparados aos participantes com melhor nível educacional. Atividade física intensa ou vigorosa mostrou-se protetora, reduzindo a chance de hipertensão em 42%. Foram considerados tabagistas aqueles que estavam fumando no último ano e também os ex-tabagistas. Nesse caso, o valor de p foi inferior a 0,05 e houve aumento de chance (1,23) para a incidência de hipertensão em relação aos não tabagistas. O teste de Hosmer-Lemeshow ($\chi^2=8.547$, gl=8, valor p = 0,382) indica que o modelo se encontra bem ajustado. Verificou-se nesse modelo que apenas 28% da variação no resultado é explicada pelo modelo de regressão logística com teste pseudo- R^2 de Nagelkerke.

TABELA 3

Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística aplicado na amostra de derivação considerando as variáveis escolhidas para compor o escore ELSA-Brasil de hipertensão. Cálculo de incidência de hipertensão em quatro anos entre 4.672 participantes do ELSA-Brasil

Variável	Categoria	N	Amostra de derivação (n=4672)				
			Coeficiente	OR	IC (95%)		P valor
					Inferior	Superior	
Idade (anos)		4672	0,165	1,179	1,031	1,348	0,016
Sexo	Homens	1869	Referência				
	Mulheres	2803	0,379	1,461	1,049	2,033	0,025
Pais com histórico de hipertensão	Nenhum	1819	Referência				
	1	2268	0,325	1,384	1,118	1,714	0,003
	2	585	0,443	1,558	1,143	2,122	0,005
Tabagismo	Nunca ou ex-fumante	2888	Referência				
	Atual	1784	0,213	1,237	1,017	1,503	0,033
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)	< 25	2152	Referência				
	25 a 29,9	1814	0,306	1,358	1,071	1,723	0,012
	≥30	706	0,481	1,617	1,164	2,248	0,004
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		4672	0,068	1,070	1,056	1,085	<0,0001
Pressão Arterial diastólica (mmHg)		4672	0,158	1,172	1,069	1,284	0,001
Idade: Pressão Arterial diastólica (mmHg)			-0,002	0,998	0,997	1,000	0,048
Atividade física no lazer	Baixa/moderada	660	Referência				
	Vigorosa	494	-0,531	0,588	0,405	0,855	0,005
Nível Educacional	Ensino superior	2758	Referência				
	Ensino fundamental	373	0,252	1,287	0,939	1,765	0,117
	Ensino médio	1541	0,222	1,249	1,016	1,534	0,035

Após o ajuste do modelo final, calculamos a área sob a curva ROC na amostra de “derivação”, cujos resultados foram $AUC = 0,820$ para o modelo ajustado de Framingham e $AUC = 0,823$ para o modelo ELSA-Brasil. A partir da curva ROC, determinamos o ponto de corte utilizando o índice de Youden. Para o modelo de Framingham, o valor do ponto de corte foi de 0,12 (12%), gerando assim sensibilidade de 79%, especificidade de 71%, acurácia de 72%, valor preditivo positivo de 30% e valor preditivo negativo de 96%. Outra medida calculada foi o escore de Brier, em que para o modelo ajustado de Framingham o valor foi de 9,43%, indicando um bom ajuste.

FIGURA 3

Apresentação das curvas ROC na amostra de validação
dos escores de risco para hipertensão

Figura 3a

Escore ajustado de Framingham

Figura 3b
Escore ELSA-Brasil

Para o modelo ELSA-Brasil, os resultados foram praticamente os mesmos, com ponto de corte a 12%, sensibilidade de 79%, especificidade de 72%, acurácia de 73%, valor preditivo positivo de 30% e valor preditivo negativo de 96%. O escore de Brier foi de 9,38%.

Após a construção dos modelos na amostra de “derivação” e análises, procuramos aplicá-los na amostra de “validação”, para análise do desempenho e possibilidade de comparação.

As figuras acima mostram que ambos os escores apresentaram boa discriminação, com AUC = 0,827 para o escore de Framingham e AUC = 0,83 para o escore ELSA-Brasil. Não houve diferença estatística entre as mesmas ($p = 0,597$ através do teste DeLong para

análise de duas curvas ROC). Também não houve diferença entre as curvas na amostra de derivação.

Seguindo a literatura, não nos restringimos apenas a análise das curvas ROC. Para melhor entendimento do desempenho dos modelos, realizamos a análise de reclassificação líquida (Tabela 4). Antes, criamos a partir do modelo ajustado três faixas de escores de risco (baixo, moderado e alto) com base na probabilidade estimada de hipertensão dos participantes. No artigo original de PARIKH e colaboradores (PARIKH et al., 2008), a classificação do escore de risco de hipertensão de Framingham foi: baixo risco (probabilidade de se tornar hipertenso abaixo de 5%); risco intermediário (probabilidade de se tornar hipertenso entre 5% a 15%); e alto risco (probabilidade de se tornar hipertenso acima de 15%).

A melhor predição de risco ocorreu ao implantarem para o escore de Framingham a classificação de baixo risco (abaixo de 5%), moderado risco (5% a 20%) e alto risco (acima de 20%). Ao realizarmos nossa pesquisa, observamos que o mesmo ocorreu quando testamos o escore de hipertensão de Framingham na amostra ELSA-Brasil. Portanto, para compararmos os escores no presente estudo, seguimos a classificação utilizada no estudo de Whitehall para a classificação do Framingham. O escore de hipertensão ELSA-Brasil obteve melhores resultados de reclassificação quando utilizamos como baixo risco a probabilidade abaixo de 10%, moderado risco entre 10% e 20%, e alto risco acima de 20%.

TABELA 4

Análise do NRI (Net Reclassification Index)
entre os escores ajustados de Framingham e ELSA-Brasil

Escore de Framingham	Escore ELSA-Brasil			Reclassificação		Reclassificação líquida
	<10% (baixo)	10% a 20% (Moderado)	>20% (alto)	Aumento do risco	Diminuição do risco	
Hipertensos						
<5%	41	1	0	2	78	-17,512%
5% a 20%	26	35	1			
>20%	0	52	2278			
Não Hipertensos						
<5%	1466	13	0	18	487	17,332%
5% a 20%	275	275	5			
>20%	10	202	460			
						-0,180%

Analisando a Tabela 4, de 3.140 indivíduos da amostra de validação, 434 (14%) tornaram-se hipertensos e 2.706 (86%) mantinham-se normotensos na onda 2. Quanto aos pacientes hipertensos, 67 (16%) deles foram classificados pelo escore ELSA-Brasil como indivíduos com baixo risco, 88 (20%) como moderado risco e 279 (64%) como alto risco. Pelo escore de Framingham, 42 (10%) hipertensos foram classificados como indivíduos com baixo risco, 62 (14%) hipertensos como moderado risco e 330 (76%) hipertensos como alto risco. Para os realmente hipertensos, o escore ELSA-Brasil quando comparado ao escore de Framingham aumentou o risco em 2 (0,4%) indivíduos e baixou o risco em 78 (18%) indivíduos. Em indivíduos que se mantiveram sem hipertensão na Onda 2, o escore ELSA-Brasil quando comparado ao escore de Framingham aumentou o risco em 18 pacientes (0,6%) e diminuiu o risco em 487 indivíduos (18%). O índice de reclassificação foi de -0,18%, considerado aceitável.

4. DISCUSSÃO

Pudemos identificar que o escore de risco de Framingham para hipertensão apresentava uma discriminação justa para prever hipertensão de início de -4 anos entre os participantes do Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Além disso, nossa equação preditiva adicionou novas variáveis como educação formal, circunferência do pescoço e atividade física no lazer como determinantes da hipertensão incidente. A magnitude do sexo foi maior em nosso modelo, mas para o índice de massa corpórea (IMC) foi maior no modelo de Framingham. A pontuação de riscos para hipertensão foi realizada em outra amostra, com resultados da curva ROC com área sob curva variando de 0,71 a 0,80 (métrica popular) (28) (53) como nossos resultados. No entanto, para avaliar novos marcadores ou fatores de risco para modelos preditivos, sabemos que eles podem ter associações independentes mais significativas com o resultado, redundando em uma curva ROC significativamente maior. Muitos autores sugerem novas abordagens além da curva ROC, como o NRI (Índice de Reclassificação Líquida) e a IDI (Melhoria da Discriminação Integrada) (16).

Em nosso estudo, calculamos os índices de reclassificação líquida, que foram praticamente similares em ambos os modelos. O modelo “Framingham Risk Score” previu 90,3% das pessoas com hipertensão versus 84,5% no modelo ELSA-Brasil. Por outro lado, o modelo de Framingham classificou como baixo risco 54,6% dos indivíduos sem hipertensão incidente versus 64,7% aplicando o modelo ELSA-Brasil.

O “Framingham Risk Score” superestima o risco de hipertensão (24%), enquanto o ELSA-Brasil subestima em geral (15%). Como descrito anteriormente, os modelos de previsão têm limitações (20) (54). A maioria dos estudos foi realizada em coortes com

outros objetivos. A qualidade das informações das variáveis dependentes e independentes pode ser diferente. Curiosamente, durante a aplicação das análises de regressão, o pseudo- R^2 de Nagelkerke não atingiu valores superiores a 0,30, portanto, mesmo com esses resultados a resposta da contribuição das variáveis apresentadas como fatores de risco apenas explica que a variável dependente, ou seja, o novo início da hipertensão não passa de 30%. Esse fato pode ser atribuído a essas limitações. Outro aspecto é a possibilidade de superestimação ou subestimação dos riscos, que podem implicar erros de interpretação, tratamento e prevenção. Em termos de diagnóstico de doenças ou fatores de risco como hipertensão, a importância dos escores de risco depende do impacto no fator de risco em populações específicas para permitir ações preventivas, tratamento prematuro, redução de custos e melhoria da qualidade de vida dos prestadores de cuidados primários, que identificam os pacientes com alto risco para o desenvolvimento da doença determinante. Embora o modelo do escore de risco de Framingham para hipertensão esteja muito bem estabelecido, o modelo de escore de risco ELSA-Brasil adicionou novas variáveis que são adequadas para todo o sistema de atenção primária, além de variáveis para a nossa população e uma amostra contemporânea. Como no Brasil a hipertensão é o principal fator de risco para mortalidade e incapacidade, este estudo foi uma oportunidade para entender o efeito de alguns fatores de risco e a possibilidade de criar um escore de comparação que use variáveis simples que poderiam ser alcançadas em um único serviço médico.

Apesar da previsão de incidência da hipertensão arterial ser de 90% ao longo da vida, medidas como alimentação saudável desde a infância, atividade física regular e consumo baixo de sal podem retardar seu aparecimento. Inúmeros outros fatores de risco são propostos constantemente no meio acadêmico, e a construção de algoritmos preditores

está em constante processo de mudança. Os algoritmos de predição de risco para eventos cardiovasculares são considerados em literatura como um dos maiores avanços na cardiologia preventiva e na epidemiologia cardiovascular nos últimos anos (PENCINA et al., 2007). Durante revisão de literatura, escores de risco preditores para hipertensão foram criados e validados em algumas populações. Vários modelos estatísticos são usados, sendo que a regressão de Cox e de Weibull são os mais utilizados. A área abaixo da curva ROC (AUC) é a estatística mais consagrada em termos de análise de desempenho de escores, assim como o teste do qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow. No entanto, para que haja um mínimo impacto no valor da AUC, o fator de risco deverá apresentar um valor de independência muito alto. Inúmeros novos fatores foram testados e nenhum conseguiu apresentar uma magnitude suficiente para uma mudança considerável nos valores da AUC. Para contornar essa situação, do ponto de vista estatístico, existe a possibilidade de se avaliar tabelas de reclassificação. As tabelas de reclassificação requerem que haja um intervalo de risco significativo, como proposto em nosso estudo e nos demais, com a categorização em baixo, moderado e alto risco.

Em nosso estudo, a proposta de validação de um escore preditor de risco para hipertensão se faz importante pelas próprias características de mortalidade e morbidade de nossa população e pelas necessidades de aprimoramento constante do Sistema Único de Saúde (SUS) na cobertura de doenças não transmissíveis. Melhor ainda se conseguíssemos obter um escore brasileiro, a partir de variáveis de fácil aquisição durante uma visita médica. Ao longo dos anos, algumas peculiaridades foram observadas a respeito de escores ou ferramentas de predição de risco. A coorte de Framingham criada em 1948 (36), por exemplo, possui um banco de dados abrangente e um acompanhamento de décadas. Nossos resultados mostraram que o escore de hipertensão de Framingham apresentou boa

discriminação e calibração na amostra ELSA-Brasil. Embora a acurácia seja em torno de 72%, seu valor preditivo negativo é de 96% para um ponto de corte de 12% no resultado da probabilidade de risco. O escore de hipertensão ELSA-Brasil assemelhou-se ao Framingham nos resultados de desempenho e reclassificação líquida. Talvez a vantagem de um escore nativo seja a inclusão do nível educacional e atividade física, algo importante para os dados de sedentarismo e educacionais de nosso país.

É importante citar algumas diferenças entre a metodologia dos escores. No banco do ELSA-Brasil, a variável diabetes tinha a confirmação laboratorial da doença segundo critérios atuais, diferentemente do banco de Framingham. A variável tabagismo em nosso banco considerou tabagistas aqueles que já fizeram uso e os que estavam fumando na época da entrevista. O banco de Framingham considerou tabagistas apenas os que fumaram nos últimos 12 meses que antecederam a entrevista. A amostra ELSA-Brasil é contemporânea e a metodologia utilizada no Escore de Framingham é a regressão de Weibull com “hazard ratio”. Utilizamos a regressão logística multivariada com resultados de “odds ratio”. Para que obtivéssemos a melhor reclassificação líquida, a classificação do escore ELSA-Brasil foi alterada. Consideramos como baixo risco a probabilidade de ser hipertenso inferior a 10%; como moderado risco a probabilidade igual ou superior a 10% e menor ou igual a 20%; e como alto risco a probabilidade superior a 20%. Embora seja de suma importância a predição de riscos para uma política pública, sabemos que escores de risco possuem suas limitações. Em nosso estudo, notamos que o escore de Framingham superestima o risco de hipertensão, ao passo que o ELSA-Brasil o subestima, e apesar dos esforços para uma melhor predição, os modelos não explicam mais de 28% das ocorrências do desfecho (aparecimento de hipertensão), através dos resultados da estatística de Nagelkerke. Neste estudo, utilizamos somente variáveis de

fácil aquisição em uma visita médica. Talvez a utilização de variáveis laboratoriais, ou de imagem, possa melhorar o desempenho dos escores na busca de uma melhor predição do risco de hipertensão, motivo para estudos futuros.

5. CONCLUSÕES

Concluimos que a Incidência de Hipertensão a Curto Prazo do “Framingham Heart Study” apresenta excelente desempenho na amostra ELSA-Brasil, com boa discriminação e calibração. Esse modelo preditivo é útil para comparação com outro modelo baseado na amostra do ELSA-Brasil, mais adequado a ser aplicado em população brasileira.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Appel LJ et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997 Apr; 336(16): 1117-24.
2. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012; 175(4): 315-24. doi: 10.1093/aje/kwr294.
3. Alves, RSF, Faerstein E. Educational inequalities in hypertension: complex patterns in intersections with gender and race in Brazil. *International Journal for Equity in Health*. Volume 15, Article number: 146 (2016).
4. Barreto SM, Ladeira RM, Bastos Mdo S, Diniz Mde F, Jesus EA, Kelles et al. ELSA-Brasil strategies for outcome identification, investigation and ascertainment. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun; 47 Suppl 2: 79-86.
5. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Bensenor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2016; 70(4): 380-9.
6. Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(21): 2085.
7. Bright R. Tabular view of the morbid appearances of 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hospital Reports*. 1836; 1: 396.

8. Chor D, Alves MG, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina Mdel C, et al. Questionnaire development in ELSA-Brasil: challenges of a multidimensional instrument. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun; 47 Suppl 2: 27-36.
9. Chor D, Ribeiro AL, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PA, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One*. 2015 Jun 23; 10(6): e0127382. doi: 10.1371/journal.pone.0127382.
10. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk: A Review for Clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54; 1209-1227.
11. Cuevas AG, Williams DR, Albert MA. Psychosocial factors and hypertension: A review of the literature. *Cardiol Clin*. 2017 May; 35(2): 223-230.
12. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbas FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Systemic Hypertension. *American Journal of Cardiology*. 2010; 105(8): 1135-1139.
13. Echouffo-Tcheugui JB, Batty GD, Kivimaki M, Kengne AP. Risk Models to Predict Hypertension: A Systematic Review. *PLOS ONE* July 2013, vol 8 Issue 7 p1-10.
14. Edwards EW, DiPette DJ, Townsend RR, Cohen DL. The 10 landmark studies in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(6): 437-47.
15. Fan S, Yang B, Zhi X, He J, Ma P, Yu L, Zheng Q, Sun G. Neck circumference associated with arterial blood pressures and hypertension: A cross-sectional community-based study in northern Han Chinese. *Sci Rep*. 2017 Jun 1; 7(1): 2620.

16. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun; 47 Suppl 2: 63-71.
17. Fischer JW. Sphygmomanometer in Examinations for Life Insurance, *JAMA* 1914; 63 (20): 1752-1754.
18. Forouzanfar, M. H. et al. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1659-1724.
19. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1923-1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
20. Goulart AC, Oliveira IR, Alencar AP, Santos MS, Santos IS, Martines BM, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive hepatic ultrasound score for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2015; 133(2): 115-24. doi: 10.1590/1516-3180.2014.9150812.
21. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(5): 981.

22. Juvanhol LL, Melo ECP, Chor D, Fonseca MJM, Rotenberg L, Bastos LS, Mill JG, Griep RH. Association between demand-control model components and blood pressure in the ELSA-Brasil study: exploring heterogeneity using quantile regression analyses. *Scand J Work Environ Health*. 2018; 44(6): 601-612. doi: 10.5271/sjweh.3755.
23. Juvanhol LL, Melo ECP, Carvalho MS, Chor D, Mill JG, Griep RH. Job Strain and Casual Blood Pressure Distribution: Looking beyond the Adjusted Mean and Taking Gender, Age, and Use of Antihypertensives into Account. *Results from ELSA-Brasil 2017*; 14(4). pii: E451. doi: 10.3390/ijerph14040451.
24. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961; 55:33-50.
25. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 15-21; 365(9455): 217-23.
26. Kobuko Y. Prevention of Hypertension and Cardiovascular Diseases. A Comparison of Lifestyle Factors in Westerners and East Asians. *Hypertension*. 2014; 63: 655-660.
27. Korotkof N. To the question of methods of determining the blood pressure. *Reports of the Imperial Military Academy*. 1905; 11: 365-367. [versão em inglês traduzida do russo]
28. Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study in the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2013 Sep 27. 6736 (13) 61752-3.

29. Lobo L; Carneiro A, Canuto R, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2017, vol.33, n.6, e00035316. Epub July 03, 2017. doi: 10.1590/0102-311x00035316.
30. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19: 2271–2277.
31. Lotufo, PA. Construção do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). *Rev Saude Publica* 2013; 47 (Supl 2); 3-9.
32. Lotufo PA. Lowering blood pressure is a priority in Brazil and worldwide. *Sao Paulo Med J*. 2017; 135(6): 509-510. doi: 10.1590/1516-3180.2017.1356211117.
33. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults-the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015; 17(1):74-80. doi: 10.1111/jch.12433.
34. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, 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. Erratum in: *Lancet*. 2013; 381(9867): 628.
35. Lin X, Alvim SM, Simoes EJ, Bensenor IM, Barreto SM, Schmidt MI, et al. Leisure Time Physical Activity and Cardio-Metabolic Health: Results from the

- Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 13; 5(6). pii: e003337. doi: 10.1161/JAHA.116.003337.
36. Mahmood S et al. "The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective." *Lancet* (London, England) vol. 383, 9921 (2014): 999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
 37. Mahmud A, Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults-influence of gender. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jan; 57(1): 37-43. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01958.
 38. Mahomed F: On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *The Lancet* 1879, 113(2899): 399-401.
 39. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, Tafti M, Tufik SB, Bittencourt L, Tufik S, Haba-Rubio J, Heinzer R. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med.* 2016 Sep; 4(9): 742-748. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30075-3.
 40. Mendes PM, Nobre AA, Griep RH, Guimarães JMN, Juvanhol LL, Barreto SM, Pereira A, Chor D. Association between perceived racial discrimination and hypertension: findings from the ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica.* 2018; 34(2): e00050317. doi: 10.1590/0102-311X00050317.
 41. Mill JG, Baldo MP, Molina MDCB, Schmidt MI, Barreto SM, Chor D et al. Sex-specific patterns in the association between salt intake and blood pressure: The ELSA-Brasil study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019; 21(4): 502-509. doi: 10.1111/jch.13509.

42. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica*. 2013; 47 Suppl 2: 54-62.
43. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6; 162(1): W1-73. doi: 10.7326/M14-0698.
44. Muntner P et al. Comparison of the Framingham Heart Study hypertension model with blood pressure alone in the prediction of risk of hypertension: the Multi –Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* .2010 Jun; 55(6): 1339-45.
45. Myers J et al. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793-801.
46. Narkiewicz K, Maraglino G, Biasion T, Rossi G, Sanzuol F, Palatini P. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. HARVEST Study Group (Italy). *Hypertension Ambulatory Recording Venetia Study*. *J Hypertens*. 1995; 13(9): 965.
47. Nascimento LR, Molina Mdel C, Faria CP, Cunha Rde S, Mill JG Reproducibility of arterial pressure measured in the ELSA-Brasil with 24-hour pressure monitoring. *Rev Saude Publica*. 2013; 47 Suppl 2: 113-21.
48. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood

- pressure: a pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. *Int J Epidemiol*. 2018. doi: 10.1093/ije/dyy016.
49. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence of renal function . *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 Suppl 1; S58-S63.
 50. Parikh, Nisha I et al. A risk Score for Predicting Near –Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 15 January 2008. Volume 148. Number 2. 102-111.
 51. Paul O. Background of the prevention of cardiovascular disease. II. Arteriosclerosis, hypertension, and selected risk factors. *Circulation*. 1989; 80(1): 206-14.
 52. Pencina et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statist. Med*. 2008; 27: 157-172.
 53. Pereira AC, Bensenor IM, Fedeli LM, Castilhos C, Vidigal PG, Maniero V, et al. Design and implementation of the ELSA-Brasil biobank: a prospective study in a Brazilian population. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun; 47 Suppl 2: 72-8.
 54. Pereira AC, Gomez LM, Bittencourt MS, Staniak HL, Sharovsky R, Foppa M et al. Age, Gender, and Race-Based Coronary Artery Calcium Score Percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol*. 2016; 39(6): 352-9. doi: 10.1002/clc.22539.
 55. Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, Stiller RL, Jacob RG. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med*. 1989; 320 (14): 898.
 56. Postel-Vinay N. A Century of Arterial Hypertension: 1896-1996. John Wiley & Sons, New York, 1996.

57. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gazz Med Torino. 1896; 47: 981-996.
58. Samadian F, Dalili N, Jamalian A. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. Iranian Journal of Kidney Diseases. Volume 10, Number 5, September 2016. p.237-263.
59. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, Foppa M et al. Carotid intima-media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Atherosclerosis. 2014; 237 (1): 227-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.004.
60. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Int J Epidemiol. 2015; 44 (1): 68-75. doi: 10.1093/ije/dyu027.
61. Stanaway, J. B. et al. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392 (10159): 1789-1858.
62. Stopa SR et al. Prevalência da hipertensão arterial, do diabetes mellitus e da adesão às medidas comportamentais no Município de São Paulo, Brasil, 2003-2015. Cad. Saúde Pública 2018; 34 (10): e00198717.
63. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. Lancet 2006; 368 (9536): 647.

64. Tocci G; Valenti V; Sciarretta S; Volpe M. Multivariable risk assessment and risk score cards in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3 (3): 313-320.
65. Treff C, Benseñor IM, Lotufo PA. Leisure-time and commuting physical activity and high blood pressure: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Hum Hypertens*. 2017;31(4):278-283. doi: 10.1038/jhh.2016.75
66. Vigitel. Ministério da Saúde. 2016. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>. Acesso em 04/10/2019.
67. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006 Mar 14; 174(6): 801-809.
68. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22 (3): 312-8.
69. Zhou, B. et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: a pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. *Int J Epidemiol*. 2018 Mar 19.

7. ANEXO

São Paulo, 10 de novembro de 2017.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica - CPCE
Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “ELSA-Brasil escore da pressão saudável- proposta de uma ferramenta preditora de risco para hipertensão arterial para a população brasileira”

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Pesquisadora executante: Danielli Haddad Syllos Dezen

CAAE: 77259717.0.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1673/17

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 27 de outubro de 2017 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais semestrais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra “d”.

O primeiro relatório está previsto para 27 de abril de 2018.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP