

Revista Brasileira de  
**Hipertensão**

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 32 - Número 2 - 2025

- ENDOMETRIOSE E RISCO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
- REPERCUSSÕES DAS MUTAÇÕES DO GENE DA CALMODULINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR
- EFEITO DO AVENTAL BRANCO EM HIPERTENSOS RESISTENTES: COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS AUTOMÁTICA, DE CONSULTÓRIO E MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)
- HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E HIPERTENSÃO ARTERIAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

**Editor-chefe**

Antônio Carlos de Souza Spinelli (RN)

**Coeditores**Rui Manuel dos Santos Póvoa (SP)  
Elizabeth do Espírito Santo Cestário (SP)**Editor Adjunto**

João Roberto Gemelli (RO)

**Conselho Editorial**

Alexandre Alessi (PR)	Emilton Lima Júnior (PR)	José Fernando Vilela Martin (SP)	Paula Freitas Martins Burgos (SP)
Andrea Araújo Brandão (RJ)	Erika Maria Gonçalves Campana (RJ)	Juan Yugar Toledo (SP)	Paulo Sérgio Veiga Jardim (GO)
Armando da Rocha Nogueira (RJ)	Fátima Azevedo (RN)	Lucélia Magalhães (BA)	Roberto Dischinger Miranda (SP)
Audes Diógenes de Magalhães Feitosa (PE)	Fernando Nobre (SP)	Luciano Drager (SP)	Sergio Kaiser (RJ)
Celso Amodeo (SP)	Flávio Borelli (SP)	Marco Antônio Mota Gomes (AL)	Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva (AL)
Cibele Rodrigues (SP)	Gilson Soares Feitosa (BA)	Marcos Vinicius Bolivar Malachias (MG)	Sonia Conde Cristino (PA)
Claudia Forjaz (SP)	Heitor Moreno (SP)	Maria Eliane Campos Magalhães (RJ)	Thiago Veiga Jardim (GO)
David de Pádua Brasil (MG)	Henrique Tria Bianco (SP)	Maria Tereza Nogueira Bonbig (SP)	Weimar Sebba Barroso (GO)
Décio Mion Junior (SP)	João Roberto Gemelli (RO)	Mário F. Neves (RJ)	Wilson Nadruz (SP)
Eduardo Costa Barbosa (RS)	José Antônio Franchini Ramirez (SP)	Michel Batlouni (SP)	Wilson Nadruz Junior (SP)
Elizabeth Navegantes Caetano (PA)	José Eduardo Kríger (SP)	Osni Moreira Filho (PR)	Wille Oigman (RJ)
	José Márcio Ribeiro (MG)	Oswaldo Passarelli Jr (SP)	

**Sociedade Brasileira de Cardiologia****Conselho Editorial (Biênio 2024/2025)****Região Norte/Nordeste**Nivaldo Menezes Filgueiras Filho (BA)  
Sérgio Tavares Montenegro (PE)**Região Leste**Andréa Araujo Brandão (RJ)  
Denilson Campos de Albuquerque (RJ)**Região Paulista**Ricardo Pavanello (SP)  
João Fernando Monteiro Ferreira (SP)**Região Central**Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO) -  
Presidente do Conselho Administrativo  
Carlos Eduardo de Souza Miranda (MG)**Região Sul**Gerson Luiz Bredt Júnior (PR) - Vice-presidente do  
Conselho Administrativo  
Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)**Diretoria (Biênio 2024/2025)**

Presidente	João Roberto Gemelli
Vice-presidente	Erika Maria Gonçalves Campana
Diretor Administrativo	Wilson Nadruz Junior
Diretora Financeiro	Emilton Lima Junior
Diretor Científico	Antonio Gabriele Laurinavicius
Diretora de Relações com as Estaduais	Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

Av. Marechal Câmara, 160 – 3º andar – Sala 330 – Centro – 20020-907 – Rio de Janeiro, RJ

**Gestão Editorial** Atha Comunicação e Editora

Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - conj. 409 - CEP: 04044-903 - São Paulo - SP

Tel/Fax: (11) 5087-9502 - 1atha@uol.com.br

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publicação de periodicidade trimestral, do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados BIREME-LILACS.

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados à hipertensão, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como Contribuições Originais, desde que analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito. Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como Contribuições Originais devem ser encaminhados para: [rbhathaeditora@gmail.com](mailto:rbhathaeditora@gmail.com)

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª edição do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, preparado pelo International Committee of Medical Journal Editors - N Engl J Med 1997;336:309-15.

O respeito a essas normas é condição obrigatória para o que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente:
  - a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência;
  - b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores.

Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. O obrigatório o envio de CD devidamente identificado, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.

4. A Revista Brasileira de Hipertensão publica artigos originais espontaneamente enviados, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, preparado pelo International Committee of Medical Journal Editors - N Engl J Med 1997;336:309-15 e atendidas as disposições expressas nos itens 5.1 a 5.6.2.

4.1 Comunicações Breves - Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente de serem apontadas no corpo do texto.

5. Artigos de Revisão devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 Página de rosto, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (key words) utilizando, se possível, termos constantes do Medical Subject Heading listados no Index Medicus, assim como sua versão para o português;

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

5.2 Resumo, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

5.3 Abstract, versão em inglês do item 5.2, em página separada.

5.4 Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo Uniform Requirements. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al, se sete ou mais.

5.4.1 Artigo de Revistas - Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al) - Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1º, Última página, como no exemplo abaixo:

Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. Circulation 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar Uniform Requirements. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 Legendas das Figuras - Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.

5.6 Ilustrações - Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.

5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x 12 cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photoshop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo as custas de produção de responsabilidade do autor.

5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior.

6. Os originais e CDs somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.

7. O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

8. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.



Antônio Carlos de Souza Spinelli  
Editor-chefe da Revista Brasileira de  
Hipertensão Arterial  
Gestão 2024-2025



Rui Manuel dos Santos Póvoa  
Coeditor da Revista Brasileira de  
Hipertensão Arterial  
Gestão 2024-2025



Elizabeth do Espírito Santos  
Coeditora da Revista Brasileira de  
Hipertensão Arterial  
Gestão 2024-2025



João Roberto Gemelli  
Presidente da DHA- Sociedade  
Brasileira de Cardiologia  
Gestão 2024-2025  
Editor Ajunto da Revista Brasileira  
de Hipertensão Arterial  
Gestão 2024-2025

Avançando na proposta de manter a regularidade da publicação do nosso periódico científico e buscando sempre conteúdos de relevo nos artigos aprovados. Chegamos ao segundo volume da Revista Brasileira de Hipertensão para o ano de 2025.

Neste número vamos encontrar artigos com temas que não são apresentados com muita frequência em revista científicas semelhantes; também vamos observar a presença de autores marcando sua estreia na RBH e outros retornando a casa após longo tempo de ausência.

Artigos que abordam o risco de hipertensão arterial em pacientes com endometriose, a comparação entre a medida automática da pressão arterial em consultório e a MAPA na hipertensão arterial resistente, a revisão sistemática do hiperparatireoidismo primário e hipertensão arterial acrescidos do trabalho que relata as repercussões no sistema cardiovascular das mutações do gene da calmodulina, permitem no conjunto construir um volume bastante atrativo da revista.

Desejamos a todos uma produtiva e prazerosa leitura!

Antônio Carlos de Souza Spinelli  
Editor-chefe

## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

---

- ENDOMETRIOSE E RISCO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL ..... 34  
*ENDOMETRIOSIS AND RISK OF HIGH BLOOD PRESSURE*  
SHEYLA C. T. FERRO DA SILVA, SUSAN SOARES CARVALHO, ANA CLÁUDIA ANDRADE LUCENA, CAROLINA BASÍLIO LUCCHESI  
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2025320234-7>
- REPERCUSSÕES DAS MUTAÇÕES DO GENE DA CALMODULINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR..... 38  
*REPERCUSSIONS OF CALMODULIN GENE MUTATIONS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM*  
HADASSA VILANY LUZ, ANA BEATRIZ PONTES MARREIRO, WASHINGTON LUÍS PEREIRA DE LIMA FILHO, CIBÉRIO LANDIM MACÊDO  
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2025320238-8>
- EFEITO DO AVENTAL BRANCO EM HIPERTENSOS RESISTENTES: COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS AUTOMÁTICA,  
DE CONSULTÓRIO E MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)..... 49  
*WHITE-COAT EFFECT IN RESISTANCE HYPERTENSION: COMPARISON OF AUTOMATIC, OFFICE, AND 24-AMBULATORY  
BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) MEASUREMENTS*  
ISABELA PAVAN ALVES, MARIA TERESA NOGUEIRA BOMBIG, RUI MANUEL SANTOS PÓVOA, BRÁULIO LUNA FILHO, YONÁ AFONSO FRANCISCO,  
WEVERTON FERREIRA LEITE, PAULA SANTIAGO TEIXEIRA, JORGE MARCELO NAPOLEON MEDINA CABELLOS, HENRIQUE TRIA BIANCO,  
MARIA CRISTINA OLIVEIRA IZAR, FRANCISCO ANTÔNIO HELFENSTEIN FONSECA  
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20253202149-53>
- HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E HIPERTENSÃO ARTERIAL: UMA REVISÃO NARRATIVA..... 54  
*PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND HYPERTENSION: A NARRATIVE REVIEW*  
EDUARDO LUIS CUKIERKORN, RODRIGO BEZERRA, WILSON NADRUZ  
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2025320254-8>

# ENDOMETRIOSE E RISCO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

## ENDOMETRIOSIS AND RISK OF HIGH BLOOD PRESSURE

Sheyla C. T. Ferro da Silva<sup>1</sup> , Susan Soares Carvalho<sup>2</sup> , Ana Cláudia Andrade Lucena<sup>3</sup> , Carolina Basílio Lucchesi<sup>4</sup> 

### RESUMO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico, atingindo cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. Evidências recentes sugerem uma possível associação entre endometriose e risco de aumento de hipertensão arterial, relacionada a fatores como hipertensão sistêmica crônica, estresse oxidativo e efeitos adversos de terapias hormonais utilizadas no manejo da doença. Este artigo tem como objetivo revisar a literatura científica atual sobre a inter-relação entre endometriose e hipertensão arterial, com foco nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, nas evidências epidemiológicas disponíveis e nas suas implicações clínicas. A pesquisa foi realizada nas bases de dados *UpToDate*, *Open Evidence* e *Google Scholar*. Os dados analisados reforçam a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo da endometriose, considerando seus potenciais impactos sistêmicos e cardiovasculares.

**Descritores:** Endometriose; Hipertensão Arterial; Doença Cardiovascular; Estresse Oxidativo; Inflamação.

### ABSTRACT

*Endometriosis is a chronic inflammatory disease characterized by the presence of ectopic endometrial tissue, affecting approximately 10% of women of reproductive age. Recent evidence suggests a possible association between endometriosis and increased risk of arterial hypertension, related to factors such as chronic systemic hypertension, oxidative stress and adverse effects of hormonal therapies used in the management of the disease. This article aims to review the current scientific literature on the interrelationship between endometriosis and arterial hypertension, focusing on the pathophysiological mechanisms involved, the available epidemiological evidence and their clinical implications. The research was carried out in the *UpToDate*, *Open Evidence* and *Google Scholar* databases. The analyzed data reinforce the importance of a multidisciplinary approach in the management of endometriosis, considering its potential systemic and cardiovascular impacts.*

**Keywords:** Endometriosis; Hypertension; Cardiovascular Diseases; Oxidative Stress; Inflammation.

A endometriose é definida como uma condição inflamatória crônica, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, e afeta aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva.<sup>1</sup> Esse tecido endometrial fora da cavidade uterina, encontra-se principalmente no peritônio pélvico e nos ovários. Os sinais e sintomas incluem dor pélvica crônica, dismenorreia e redução da fertilidade.<sup>2-4</sup> Estudos recentes têm sugerido que mulheres com endometriose, possivelmente devido ao estado inflamatório sistêmico e ao estresse oxidativo associados à doença, podem apresentar um risco aumentado de desenvolver hipertensão arterial.<sup>2</sup> Além disso, o uso prolongado de tratamentos hormonais, comuns no manejo da endometriose, pode impactar negativamente no sistema cardiovascular, contribuindo para alterações na pressão arterial.<sup>3</sup> A dor crônica é extremamente prevalente em mulheres com endometriose e associada ao estresse, causando uma influência negativa para

a saúde cardiovascular, o que levaria ao aumento do risco de hipertensão a posteriori. Ainda que não completamente esclarecidos, alguns mecanismos podem ser apontados nesta relação.

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS POSSÍVEIS PARA NA INTER-RELAÇÃO ENDOMETRIOSE E RISCO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

#### Inflamação crônica sistêmica

A endometriose é marcada por um estado inflamatório persistente, com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e prostaglandinas. Essa inflamação pode prejudicar a função endotelial (a camada que reveste os vasos sanguíneos), favorecendo a disfunção endotelial, um dos precursores da hipertensão.<sup>3</sup>

1. Cemise Oncoclínica. Aracaju, SE, Brasil.

2. Universidade Tiradentes. Aracaju, SE, Brasil.

3. Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande, PA, Brasil.

4. Secretaria Municipal de Saúde de Aracaju. Aracaju, SE, Brasil.

### Estresse oxidativo

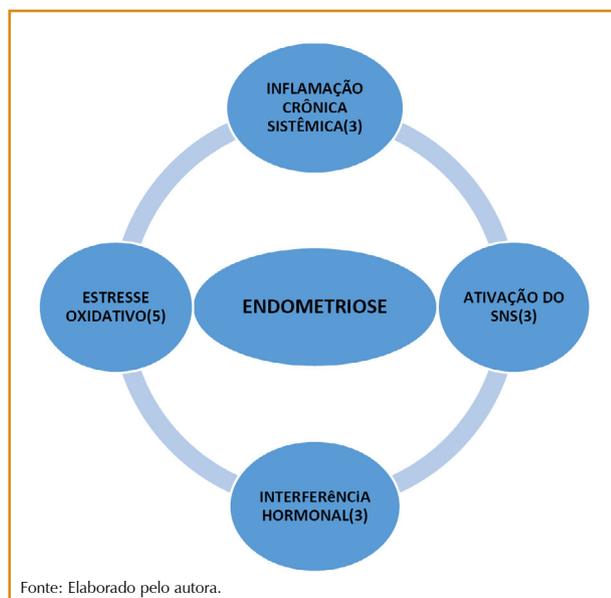
Mulheres com endometriose apresentam maior produção de espécies reativas de oxigênio (radicais livres), o que danifica as células vasculares e pode levar ao aumento da rigidez arterial, da pressão arterial sistêmica e ativação do sistema nervoso simpático.<sup>5</sup> A dor crônica associada à endometriose gerando uma ativação contínua do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso simpático, pode elevar os níveis de cortisol e adrenalina, estando esse fenômeno diretamente relacionado ao aumento da pressão arterial.

### Interferência hormonal

O uso prolongado de terapias hormonais (como progestágenos ou análogos de GnRH) pode influenciar negativamente o metabolismo lipídico e a função vascular, elevando indiretamente o risco cardiovascular.<sup>3</sup> (Figura 1)

Em um estudo de coorte, de Mu et al., publicado no *Hypertension*, uma coorte prospectiva, foi avaliada a associação da presença endometriose confirmada por laparoscopia com hipertensão e hipercolesterolemia, em mais de 116 mil enfermeiras acompanhadas por 20 anos, nos EUA.<sup>4</sup> Os resultados evidenciaram que mulheres com endometriose tinham um risco 14% maior de desenvolver hipertensão em comparação com mulheres sem a doença, sendo esse risco ainda maior entre aquelas que haviam se submetido a histerectomia ou ooforectomia precoce, sugerindo uma influência hormonal importante. Após ajustes para fatores de risco, o risco relativo para desenvolvimento de hipertensão foi de 1,14 (Intervalo de Confiança de 95% = 1,09-1,18). Por outro lado, o risco relativo de desenvolver endometriose confirmada por laparoscopia foram de 1,29 (Intervalo de Confiança de 95% = 1,18-1,41) comparando mulheres com hipertensão com mulheres sem hipertensão.

Essa força de associação entre endometriose confirmada laparoscopicamente e hipertensão foi mais forte entre



Fonte: Elaborado pelo autora.

**Figura 1.** Mecanismos Fisiopatológicos Possíveis para na inter-relação Endometriose e Risco de Hipertensão Arterial.

mulheres com idade  $\leq 40$  anos e diminuiu com o aumento da idade (valores de p para interação  $< 0,001$ ). Observou-se que  $\sim 45\%$  das associações entre endometriose e hipertensão poderiam ser explicadas por fatores relacionados ao tratamento após o diagnóstico de endometriose, incluindo maior frequência de histerectomia/ooforectomia e idade mais precoce para essa cirurgia.<sup>4</sup>

Existe um consenso que a endometriose é uma doença caracterizada por um processo inflamatório pélvico mas novas pesquisas sugerem que também tem características de inflamação sistêmica. Os fatores inflamatórios encontrados tanto no fluido peritoneal quanto no sangue periférico entre mulheres portadoras de endometriose foram de vários tipos e em níveis elevados. A alteração hormonal ou um quadro inflamatório crônico sistêmico parecem resultar em um maior risco de hipertensão, além de hipercolesterolemia. Não podemos esquecer que níveis elevados de LDL na doença do colesterol e inflamação sistêmica crônica que resultam da hipertensão também podem aumentar o risco de endometriose. Assim, esses resultados demonstraram que a endometriose confirmada laparoscopicamente foi prospectivamente associada a um risco aumentado de hipercolesterolemia/hipertensão e a hipercolesterolemia/hipertensão foram prospectivamente associadas a um risco maior de endometriose confirmada laparoscopicamente.<sup>4</sup>

Ao longo do tempo, a endometriose e aterosclerose têm sido citadas como entidades distintas com a característica que a endometriose afeta mulheres jovens em idade reprodutiva, enquanto a aterosclerose é um processo relacionado ao envelhecimento. No entanto novos achados revelaram sobreposições entre as duas condições. Inflamação crônica, aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e proliferação celular são características comuns da aterosclerose e da endometriose. O espectro completo da patogênese e fisiopatologia da endometriose, amplamente reconhecida como uma condição multifatorial, envolvendo processos hormonais, pró-inflamatórios, pró-angiogênicos, imunológicos e genéticos.<sup>6-10</sup>

Desta forma, o processo dependente de hormônios e a proliferação de fragmentos endometriais requerem estradiol fornecido por hormônios sistêmicos e favorecido por vias de sinalização hormonal interrompidas.<sup>7</sup> O recrutamento significativo de macrófagos, combinado com a intensa ativação de citocinas e fatores pró-angiogênicos, facilita a neovascularização e o crescimento de lesões ectópicas em um ambiente pró-inflamatório local e sistêmico intensificado.

### ENDOMETRIOSE E ATEROSCLEROSE: UMA POSSÍVEL SOBREPOSIÇÃO

Apesar de afetarem populações em diferentes faixas etárias, endometriose e aterosclerose compartilham processos fisiopatológicos como inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção endotelial e proliferação celular.<sup>6,10</sup> Estudos sugerem que a rigidez arterial e a redução da dilatação mediada por fluxo marcadores subclínicos de aterosclerose também estão presentes em mulheres com endometriose.<sup>6</sup>

Sabe-se que um declínio na produção de hormônios sexuais em mulheres na pós-menopausa ou após ooforectomia aumenta significativamente o risco de distúrbios hipertensivos.

Em torno de 30% da associação relatada entre endometriose e hipertensão foi atribuída aos efeitos do tratamento cirúrgico hysterectomia/ooforectomia e idade mais precoce para a cirurgia. Anti-inflamatórios não esteroidais, indicados para tratamento da dor pélvica, tão frequente no quadro de endometriose, aumentam os níveis de pressão arterial.<sup>6</sup> No estudo de coorte realizado por Okoth et al. a razão de chances ajustada encontrada foi de 1,12 (IC 95% 1,07-1,17) para hipertensão entre 56.090 mulheres com endometriose, comparando com 223.669 controles pareados.<sup>11</sup> Em mulheres com hipertensão gestacional/pré-eclâmpsia, a endometriose é um fator de risco independente e significativo para a ocorrência de doenças cardiovasculares.<sup>12</sup>

Mais recentemente, uma meta-análise conduzida por Parsa et al. indicou risco aumentado de 23% para DCV e 13% para hipertensão em mulheres com endometriose.<sup>13</sup>

### Risco de DCV em mulheres com endometriose

Combinando os resultados em cinco estudos relacionados na categoria DCV, o RR agrupado foi calculado como 1,23 (RR = 1,23; 95% CI: 1,16—1,31;  $I^2 = 87,15\%$ ). Isso indica

um aumento de 23% no risco de doença cardiovascular em mulheres com endometriose em comparação com aquelas sem endometriose. (Figura 2)

### Risco de hipertensão em mulheres com endometriose

Dos seis estudos selecionados, dois estudos relataram um risco de hipertensão em mulheres com endometriose. K Okoth et al. relataram um risco relativo de 1,12 (RR = 1,12; 95% IC: 1,07-1,17) para hipertensão em mulheres com endometriose.

De acordo com um estudo conduzido por Fan Mu et al., mulheres com endometriose tiveram um risco relativo de 1,14 para hipertensão (RR = 1,14; 95% IC: 1,10-1,18). Uma meta-análise desses dois estudos produziu um RR combinado de 1,13 (RR = 1,13; 95% IC: 1,10-1,16;  $I^2 = 0,00\%$ ), indicando que mulheres com endometriose têm um risco 13% maior de hipertensão em comparação com aquelas sem a condição.<sup>13</sup> (Figura 3)

Parsa conclui que essa pesquisa sugere uma tendência indicando que mulheres com endometriose podem apresentar maior risco de desenvolver DCV e hipertensão e que,

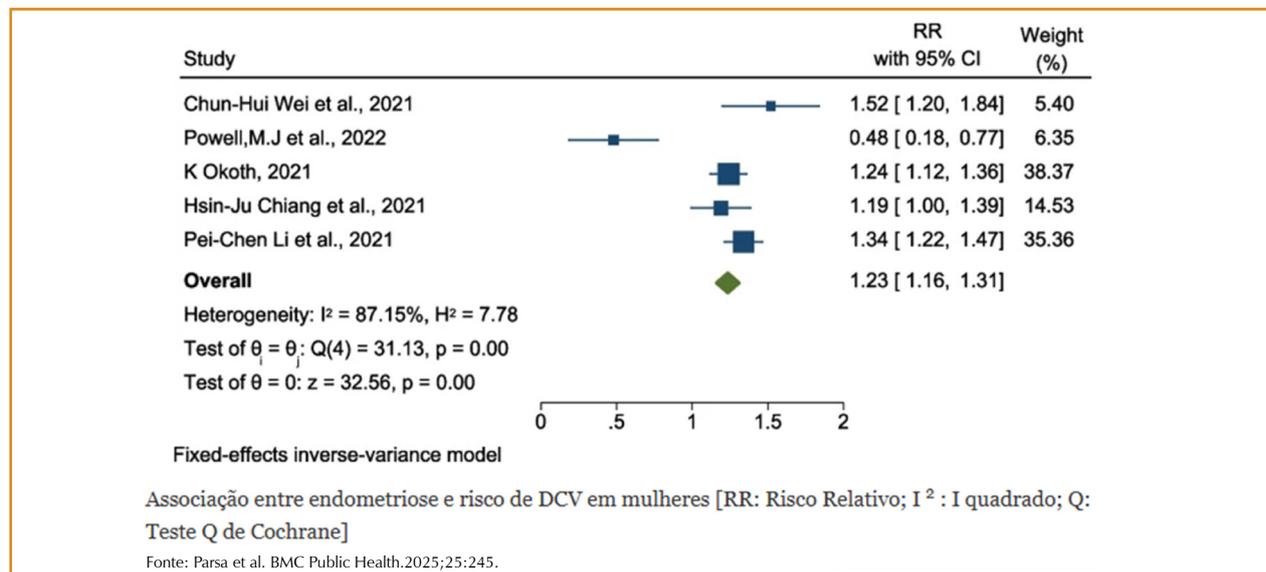


Figura 2. Risco de DCV.

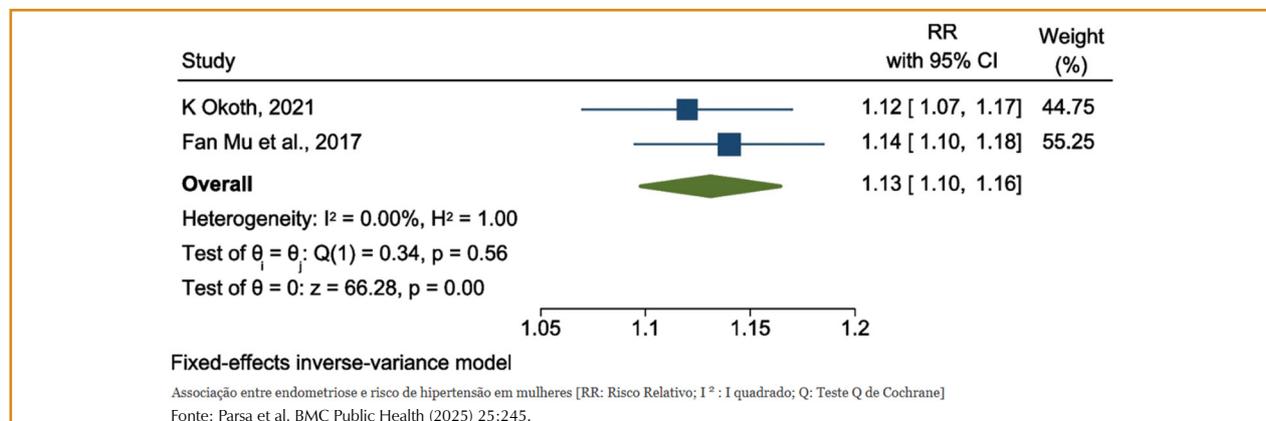


Figura 3. Risco de HA.

apesar disso, devemos interpretar esses achados com cautela, pois pesquisas adicionais são necessárias para confirmar as associações observadas, uma vez que esta é a primeira meta-análise no mundo a analisar a associação entre endometriose e DCV em mulheres.

Fatores de risco como de estilo de vida, sedentarismo, dieta de baixa qualidade, consumo de álcool e tabagismo também estão implicados no desenvolvimento de endometriose e DCV, sugerindo patologias comuns entre essas duas condições. Não podemos esquecer as características genéticas que também podem estar implicadas na associação entre endometriose e doenças cardiovasculares pois estudos europeus anteriores identificaram diversos loci genéticos independentes, positivamente envolvidos com endometriose e a ocorrência de DCV.<sup>14</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação entre endometriose e hipertensão arterial é respaldada por evidências crescentes na literatura científica e deve ser pesquisada de forma mais frequente em todos os cenários que envolvem a saúde da mulher. Os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, além dos efeitos de intervenções cirúrgicas e medicamentosas, reforçam a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar dessas pacientes. O reconhecimento da endometriose como uma condição com possíveis repercussões sistêmicas pode contribuir para a prevenção de comorbidades cardiovasculares em longo prazo sendo necessários estudos adicionais para melhor entendimento desta inter-relação. A compreensão plena dos mecanismos subjacentes poderá auxiliar no desenvolvimento de terapias personalizadas e intervenções mais eficazes.

## REFERÊNCIAS

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34-41.
2. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland LV, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):500-516.
3. Viganò P, Candiani M, Monno A, Giacomini E, Vercellini P, Somigliana E. Endometriosis and cardiovascular disease: Beyond the surface. *Hum Reprod Update.* 2018;24(5):569-583.
4. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Association Between Endometriosis and Risk of Hypertension. *Hypertension.* 2017;70(1):59-65.
5. Donnez J, Dolmans MM. Oxidative stress in endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(4):280-288.
6. Marchandot B, Curtiaud A, Trimaille A, Matsushita K, Sato H, Morel O, et al. Endometriosis and cardiovascular disease. *Eur Heart J Open.* 2022;2(1):oeac001.
7. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Giraud A, Traboulsi W, Cohen-Solal A, et al. Estrogen receptors and endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2815.
8. Farland LV, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Chavarro JE, Barbieri RL, Grodstein F. Endometriosis and risk of hypertension. *Hypertension.* 2017;70(1):59-65.
9. News Medical. Endometriosis linked to higher cardiovascular disease risk. *News-Medical.net.* 2020.
10. Chen LH, Hsu CY, Lin SY, Chen YH. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24:7503.
11. Okoth K, Chandrasekhar S, Ayansina D, Bhattacharya S, Hannaford PC, Bhattacharya S, et al. Risk of cardiovascular outcomes among women with endometriosis in the United Kingdom. *BJOG.* 2021;128:1598-1609.
12. Pan ML, Chen LR, Chen KH. Risk of gestational hypertension-preeclampsia in women with preceding endometriosis. *PLoS One.* 2017;12:e0181261.
13. Parsa S, Noroozpoor R, Dehghanbanadaki H, Khateri S, Moradi Y. Endometriosis and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2025;25:245.
14. Vazgiourakis VM, Zervou MI, Papageorgiou L, Chaniotis D, Spandidos DA, Vlachakis D, et al. Association of endometriosis with cardiovascular disease: Genetic aspects (Review). *Int J Mol Med Rep.* 2023;51(3):29

# REPERCUSSÕES DAS MUTAÇÕES DO GENE DA CALMODULINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

## REPERCUSSIONS OF CALMODULIN GENE MUTATIONS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Hadassa Vilany Luz<sup>1</sup> , Ana Beatriz Pontes Marreiro<sup>1</sup> , Washington Luís Pereira de Lima Filho<sup>1</sup> , Cibério Landim Macêdo<sup>1</sup> 

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as repercussões das mutações dos genes codificadores da calmodulina no sistema cardiovascular. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados PubMed e Web of Science, utilizando os descritores: “arritmia cardíaca”, “calmodulina”, “síndrome do QT longo” e “morte súbita”. Foram selecionados artigos publicados em inglês nos últimos seis anos, resultando em 714 trabalhos, dos quais 23 preencheram os critérios de inclusão pré-definidos. **Resultados:** Variantes patogênicas da calmodulina afetam os canais cardíacos SK, LTCC e RyR2, o que desregula o controle do cálcio e causa os quadros arrítmicos graves, como Síndrome do QT Longo. Porém, síndromes complexas e formas assintomáticas são expressões clínicas cada vez mais registradas. O diagnóstico considera sinais e sintomas, histórico familiar, estudo genético e eletrocardiográfico. Apesar dos avanços promissores na terapia genética, o tratamento convencional com nadolol ou flecainida ainda é o mais utilizado e com maior eficácia. **Conclusão:** A calmodulinopatia é caracterizada por quadros arrítmicos graves, porém a crescente correlação dessas mutações com formas clínicas sindrômicas e assintomáticas sinalizam uma mudança nos padrões fenotípicos da doença. A compreensão dos mecanismos moleculares e a exploração de novas opções terapêuticas são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

**Descritores:** Arritmia Cardíaca; Calmodulina, Calmodulinopatia.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the repercussions of mutations in calmodulin-coding genes in the cardiovascular system. **Methods:** An integrative literature review was conducted using the PubMed and Web of Science databases, with descriptors: “cardiac arrhythmia,” “calmodulin,” “long QT syndrome,” and “sudden death.” Articles published in English over the past 5 years were selected, resulting in 714 works, of which 23 met the predefined inclusion criteria. **Results:** Pathogenic variants of calmodulin affect the SK, LTCC, and RyR2 cardiac channels, disrupting calcium regulation and leading to severe arrhythmic events, such as Long QT Syndrome. However, complex syndromes and asymptomatic forms are increasingly recorded as clinical expressions. Diagnosis considers signs and symptoms, family history, genetic studies, and electrocardiography. Despite promising advances in gene therapy, conventional treatment with nadolol or flecainide remains the most widely used and effective. **Conclusion:** Calmodulinopathy is characterized by severe arrhythmic episodes; however, the growing correlation of these mutations with syndromic and asymptomatic clinical forms signals a shift in the phenotypic patterns of the disease. Understanding the molecular mechanisms and exploring new therapeutic options are essential to improving clinical outcomes and the quality of life of affected patients.

**Keywords:** Cardiac Arrhythmia, Calmodulin; Calmodulinopathy.

### INTRODUÇÃO

A calmodulina (CaM) é uma proteína multifuncional de ligação ao Ca<sup>2+</sup> que tem o papel de transmissão da sinalização de Ca<sup>2+</sup> em respostas bioquímicas e biomecânicas, realizando assim, alterações nas interações de proteína-proteína. Dessa forma, o CaM regula um amplo espectro de funções celulares, como regulação de

contração, proteólise, metabolismo, expressão gênica e proliferação celular.<sup>1</sup>

CaM é uma proteína de 17 kDa e 149 aminoácidos, que é codificada por três genes distintos em humanos, nomeadamente CALM1, CALM2 e CALM3, cada um dos quais codifica uma proteína CaM idêntica e que contém duas regiões distintas, mas amplamente semelhantes, os lóbulos N e C

1. Afya Faculdade Ciências Médicas, João Pessoa, PB, Brasil.

Correspondência: Hadassa Vilany Luz. Afya Faculdade Ciências Médicas. Av. Monteiro Lobato, 716. João Pessoa, PB, Brasil. hadassavilany@gmail.com  
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2025320238-48>

ligados por uma hélice flexível. Cada lóbulo do CaM contém dois motivos canônicos de ligação ao Ca<sup>2+</sup>, denominados *EF hands*, que expõem superfícies hidrofóbicas que podem ser utilizadas para a ligação de outras proteínas. Desse modo, utilizando os seus dois conjuntos de *EF hands*, a calmodulina fecha-se ao redor de regiões específicas das proteínas-alvo, induzindo rearranjos estruturais nesses parceiros de ligação.<sup>2</sup>

Apesar das propriedades e funções biológicas do CaM terem sido amplamente estudadas desde a sua descoberta, ainda existem limitações à compreensão do complexo Ca<sup>2+</sup>/calmodulina e suas interações. Dessa forma, tendo em vista sua singularidade bioquímica e importância para vida, deve-se esperar que as mutações CALM sejam pouco compatíveis com a vida e, quando presentes, estejam associadas a fenótipos clínicos muito graves, relacionados, sobretudo, a eventos cardíacos. Diferentemente do que se esperava, o espectro fenotípico da calmodulinopatia, uma síndrome de arritmia hereditária causada por mutações no gene CALM, pode incluir também formas assintomáticas, além dos quadros clínicos graves já previstos, havendo a possibilidade de a morte súbita cardíaca ser a primeira apresentação clínica dessa doença.<sup>3</sup>

Desse modo, diante dos questionamentos emergentes acerca dos fenótipos dessa doença, bem como da possibilidade de detecção precoce, dos seus níveis de gravidade e formas de tratamento, o objetivo deste artigo foi analisar as repercussões das mutações dos genes codificadores da calmodulina no sistema cardiovascular.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura mediante a análise dos efeitos da calmodulina no sistema cardiovascular, em pacientes com mutações nos genes codificadores dessa proteína. Para orientar a pesquisa, na primeira fase foi definida a pergunta norteadora: Quais as repercussões de pacientes com mutações no gene da calmodulina no sistema cardiovascular em comparação com pacientes sem essas mutações, considerando a incidência de distúrbios cardiovasculares, como arritmias e cardiomiopatias?

A formulação de uma pergunta de pesquisa e a busca por literatura são passos cruciais para que profissionais da área clínica ou acadêmica encontrem informações de forma eficiente e precisa. A estratégia PICO, que significa P (população/pacientes), I (intervenção), C (comparação/controle) e O (desfecho/outcome), é uma abordagem útil para ajudar a especificar o que uma pergunta de pesquisa deve abordar. Neste artigo, vamos explorar as etapas-chave na criação de uma pergunta de pesquisa e explicar como a estratégia PICO pode ser aplicada.<sup>4</sup>

**Quadro 1.** Estratégias de busca.

Plataforma	Descritores	Resultados
Pubmed	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> ) AND ( <i>Long QT syndrome</i> )	103
Pubmed	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> ) AND ( <i>Sudden Death</i> )	106
Pubmed	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> )	55
Web of science	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> ) AND ( <i>Long QT syndrome</i> )	129
Web of science	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> )	321
Total		714

Fonte: Elaborado pelo autor. Microsoft Word.

Assim sendo, a busca de estudos seguiu a estratégia PICO, na qual P se refere à população, Pacientes com mutações no gene da calmodulina; I Análise das repercussões no sistema cardiovascular; C se refere a Pacientes sem mutações no gene da calmodulina; O se refere ao desfecho (outcome) traduzido pela Incidência de distúrbios cardiovasculares (como arritmias, cardiomiopatias etc.). Em seguida, foi efetuada a seleção dos artigos em setembro de 2024, por meio de bases de dados distintas.

Neste artigo, foi empregado o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>5</sup>

## Estratégia de busca

A busca de trabalhos foi efetuada a partir dos descritores: *calmodulin*, *cardiac arrhythmia*, *long QT syndrome* e *sudden death* e suas combinações entre si nas plataformas de pesquisa PubMed e Web of science, como pode ser observado no Quadro 1. Além disso, a fim de aumentar o quantitativo de artigos e com base no seu nível de relevância, também foram incluídos trabalhos provenientes das citações de artigos selecionados nessas bases. De acordo com MeSH, os termos empregados na busca de estudos incluíram: (*calmodulin*) AND (*long QT syndrome*) AND (*sudden death*). A busca foi efetuada em setembro de 2024 e limitada aos artigos em inglês e que tinham sido publicadas entre 2019 e 2024. Ao final da busca, todos os resultados foram analisados e revisados para inclusão de publicações relevantes sobre a temática.

## Base de dados

As pesquisas foram conduzidas em duas bases de dados distintas: Pubmed e Web of science. Cada busca foi realizada por um autor, e em seguida, foram considerados os artigos como elegíveis para que fossem incluídos na revisão. Após concluir a busca em cada base, quaisquer referências duplicadas foram removidas.

## Crítérios de elegibilidade

Cumpre ressaltar que os estudos científicos incluíram publicações de delineamento quantitativo e qualitativo, as quais exploraram avaliar as implicações das mutações no sistema cardiovascular e o espectro fenotípico das alterações cardíacas, além de analisar as funções fisiopatológicas da calmodulina e esclarecer a arquitetura dos genes codificadores da calmodulina e suas mutações, com os seguintes critérios de inclusão: no idioma inglês e português publicados entre 2019 e 2024.

## Termos e modo de busca

Ademais, esta revisão apresenta o mecanismo de ação e eficácia com base em estudos observacionais para as mutações

do gene da calmodulina. Dessa forma, em ambas as bases de dados Pubmed e Web of Science foram empregados os filtros: texto completo; Idioma: Inglês e português; Pesquisa em humanos; nos últimos seis anos. Na Web of Science foram utilizadas duas combinações: (1) *Calmodulin AND Cardiac Arrhythmia AND Long QT syndrome* e (2) *Calmodulin AND Cardiac Arrhythmia*, sendo esta última restrita ao campo "Abstract". Já na Pubmed, além destas combinações, também se usou: (3) *Calmodulin AND Cardiac Arrhythmia AND Long QT syndrome*.

### Critérios de inclusão

Foram incluídos os trabalhos nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, dentro do intervalo temporal dos últimos seis anos, ou seja, de 2019 a 2024 e artigos originais.

#### Critérios de exclusão

Foram excluídas publicações que não estavam em português ou inglês, trabalhos não disponíveis na íntegra, trabalhos que não correspondiam ao assunto proposto, trabalhos repetidos, trabalhos de conclusão de curso, revisões da literatura e trabalhos com conflitos de interesse.

## ANÁLISE DOS ARTIGOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os artigos escolhidos foram examinados em sua totalidade e, minuciosamente, analisados. Isso envolveu uma revisão completa do texto, com o objetivo de extrair todas as informações pertinentes para esta revisão sistemática. As informações relevantes retiradas dos artigos incluíram:

- Registro do tamanho do grupo de participantes em cada estudo, o número de participantes em cada grupo de estudo (se aplicável), existência de parentesco entre os pacientes (se

aplicável), as idades, informações sobre o contexto de diagnóstico, histórico de doenças, condições médicas associadas e quaisquer dados clínicos que tenham relevância para o contexto clínico em análise.

- Descrição da natureza dos programas, softwares e procedimentos utilizados para análise e estudo dos genes e suas mutações.
- Descrição das estruturas genéticas mutadas e as implicações fisiopatológicas verificadas.
- Descrição das terapêuticas utilizadas em cada caso e a resposta dos pacientes a estas.

## RESULTADOS

Com base nos dados obtidos nesta pesquisa, foi viável categorizar a discussão nos tópicos: (1) Calmodulina, (2) Apresentação clínica, (3) Mutações, (4) Diagnóstico e (5) Tratamento.

### Seleção dos estudos

A busca de estudos nas bases de dados Pubmed, Web of science resultou em 714 títulos., destes: 264 na base PUBMED e 450 na base Web of science. Após a leitura de todos os títulos e resumos, 512 foram excluídos por filtros (*full text*, últimos cinco anos e estudos em humanos), 158 após leitura e 22 por duplicação entre as bases e nas próprias bases a partir da mudança de combinações de descritores. Desta forma, dentre os 714 artigos para triagem inicial, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão e através da análise do título e resumo, conforme relevância e critérios, foram selecionados para leitura na íntegra 22 artigos. (Figura 1) Ademais, a partir das citações destes, foi selecionado um artigo, resultando em um escopo de 23 artigos.

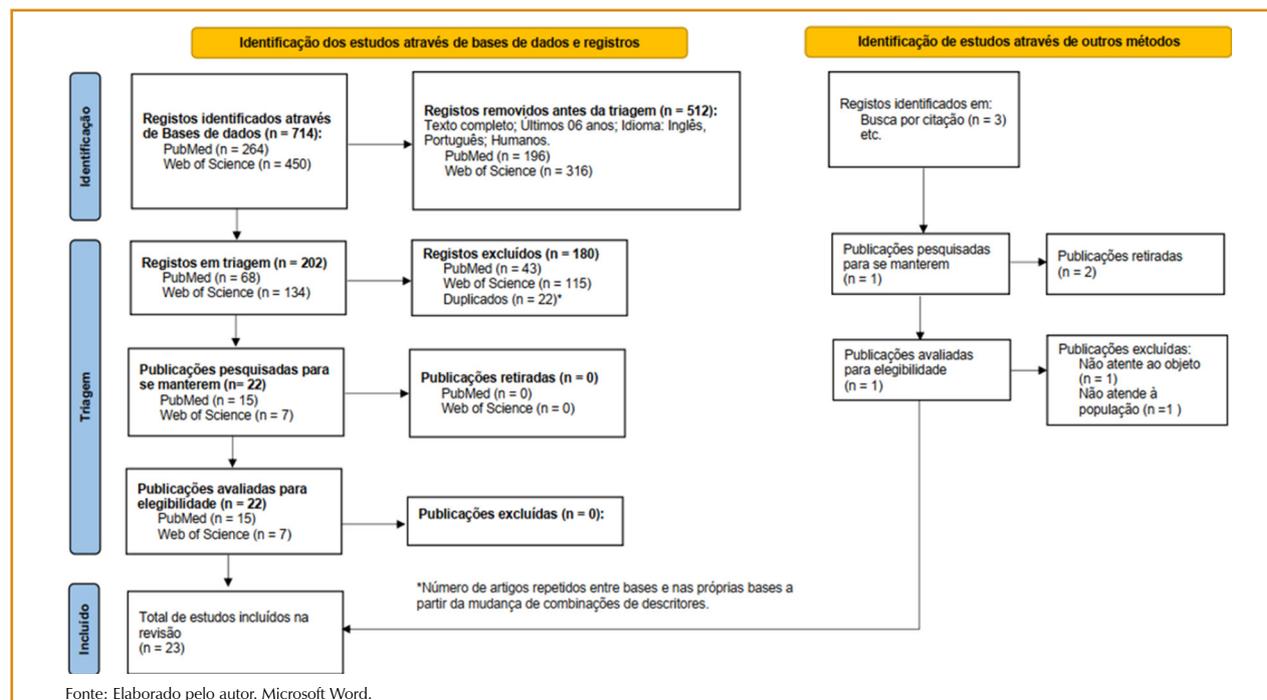


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

### Características dos estudos selecionados

No presente estudo, foram analisados 23 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos, tendo sido apresentado um panorama geral das pesquisas avaliadas. Em relação ao ano de publicação, três foram publicados em 2019, três em 2020, um em 2021, quatro em 2022, sete em 2023 e cinco em 2024.

Desses artigos, dois foram norte-americanos, um do Vietnã, um da Itália, dois do Reino Unido e dois da Dinamarca, sendo um destes últimos publicados em revista norte-americana.

Além disso, foram identificados um do Qatar e outro de Israel, sendo que foram publicados, respectivamente, na Europa e nos Estados Unidos. Quatro trabalhos japoneses, sendo dois publicados em periódicos americanos. Não foi identificada a origem de nove artigos, porém, quatro foram encontrados em periódicos europeus e cinco em norte-americanos. Todos os artigos estavam em inglês e não havia trabalhos nacionais incluídos na amostra.

O Quadro 2 descreve qualitativamente os principais aspectos metodológicos dos estudos selecionados e as especificações das características dos estudos incluídos.

**Quadro 2.** Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática de acordo com título, autor, país, ano, objetivo, base de dados, variáveis e conclusão.

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
clinical presentation of calmodulin mutations: the International Calmodulinopathy Registry Crotti, L. et al. 2023 Eur Heart J	O International Calmodulinopathy Registry (ICalmR) visa definir e vincular a crescente complexidade da apresentação clínica aos mecanismos moleculares subjacentes.	Pubmed	Não há dados concretos para orientar a terapia, e o tratamento atual inclui intervenções antiadrenérgicas farmacológicas e cirúrgicas com bloqueadores dos canais de sódio, frequentemente acompanhados por um cardioversor-desfibrilador implantável.
Clinical characterization of type 1 long QT syndrome caused by C-terminus Kv7.1 variants Kashiwa A. et al. 2024 Heart Rhythm	Investigar as características clínicas e os riscos arrítmicos específicos da variante em pacientes com SQTl portadores de variantes C-terminais Kv7.1.	Pubmed	O risco arrítmico de variantes C-terminais em Kv7.1 na SQTl não é homogêneo, e a localização das variantes pode ser um fator determinante para o prognóstico.
Infantcide vs. inherited cardiac arrhythmias Brohus M. et al. 2021 Europace	Investigar se uma causa genética poderia explicar as mortes das crianças como parte de uma investigação sobre as condenações da mãe.	Pubmed	Uma nova variante funcional da calmodulina (G114R) prevista para causar fibrilação ventricular idiopática, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica ou síndrome do QT longo leve estava presente em duas crianças. Um evento arrítmico fatal pode ter sido desencadeado por suas infecções intercorrentes. Assim, a calmodulinopatia surge como uma explicação razoável para uma causa natural de suas mortes..
Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry Crotti L. et al. 2019 Eur Heart J.	Estabelecer o International Calmodulinopathy Registry (ICalmR) para entender a história natural, as características clínicas e a resposta à terapia de pacientes com uma síndrome de arritmia mediada por CALM.	Pubmed	Calmodulinopatias são amplamente caracterizadas por arritmias com risco de vida induzidas adrenergicamente. As terapias disponíveis são inquietantemente insuficientes, especialmente em CALM-LQTS. A terapia combinada com medicamentos, simpatectomia e dispositivos deve ser considerada.
Calmodulinopathy in Japanese Children - Their Cardiac Phenotypes Are Severe and Show Early Onset in Fetal Life and Infancy Fukuyama M. et al. 2023 Circ J.	Analisar a população pediátrica quanto ao desenvolvimento de quadro de arritmias e morte súbita decorrentes de alterações no gene da calmodulina.	Pubmed	Pacientes com calmodulinopatia apresentaram características cardíacas graves e o início das LAEs ocorreu mais cedo, exigindo diagnóstico e tratamento o mais precocemente possível.
Novel CALM3 Variant Causing Calmodulinopathy With Variable Expressivity in a 4-Generation Family Kato K. et al. 2022 Circ Arrhythm Electrophysiol	Investigar as variantes de CaMe como elas podem apresentar síndrome do QT longo (SQTl) de início precoce, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica ou morte cardíaca súbita.	Pubmed	A variante p.N138K CALM3 prejudica a afinidade de ligação de Ca <sup>2+</sup> da inativação de CaM e I <sub>CaL</sub> , mas potencializa I <sub>Ks</sub> . O fenótipo expresso de forma variável dessa variante, em comparação com variantes LQTS-CaM de novo publicadas anteriormente, provavelmente é explicado por um comprometimento mais brando da inativação de I <sub>CaL</sub> combinada com o aumento de I <sub>Ks</sub> .

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
Novel Calmodulin Variant p.E46K Associated With Severe Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Produces Robust Arrhythmogenicity in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Gao J. et al. 2023 Circ Arrhythm Electrophysiol	Identificar as novas variantes heterozigótas do <i>CALM2</i> p.E46K em pacientes não relacionados com CPVT acompanhados por distúrbios do neurodesenvolvimento	Pubmed	Nós, pela primeira vez, estabelecemos um modelo CPVT iPSC-CM relacionado a CaM que recapitulou características arritmogênicas graves resultantes da ligação dominante de E46K-CaM e facilitação de RyR2. Além disso, as descobertas em testes de drogas baseados em iPSC contribuirão para a medicina de precisão.
The arrhythmogenic N53I variant subtly changes the structure and dynamics in the calmodulin N-terminal domain, altering its interaction with the cardiac ryanodine receptor Holt C. et al. 2020 J Biol Chem	Identificar as mutações nos genes que codificam a calmodulina (CaM) que causam arritmias cardíacas graves, incluindo taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica ou síndrome do QT longo e morte cardíaca súbita.	Pubmed	A mutação N53I na calmodulina não afeta diretamente a coordenação do cálcio, mas altera significativamente a dinâmica intramolecular da proteína e expõe uma superfície hidrofóbica adicional. Essas alterações comprometem a interação do domínio N de CaM com o RyR2, levando ao fenótipo arritmogênico associado a essa mutação.
Single Construct Suppression and Replacement Gene Therapy for the Treatment of All <i>CALM1</i> -, <i>CALM2</i> -, and <i>CALM3</i> -Mediated Arrhythmia Disorders Hamrick SK. et al. 2024 Circ Arrhythm Electrophysiol	Analisar as terapias genéticas de supressão-substituição de prova de princípio para síndrome do QT longo mediada por CaM.	Pubmed	Nós fornecemos a primeira terapia genética de supressão-substituição de prova de princípio para síndrome do QT longo mediada por CaM. A terapia genética CALM-SupRep encurtou o APD90 patologicamente prolongado em linhas de CM pluripotentes derivadas de células-tronco induzidas por síndrome do QT longo mediada por CaM variantes <i>CALM1</i> , <i>CALM2</i> e <i>CALM3</i> . A construção CALM-SupRep única pode ser capaz de tratar todas as calmodulinopatias, independentemente de quais dos 3 genes codificadores de CaM são afetados.
Arrhythmia-Associated Calmodulin E105A Mutation Alters the Binding Affinity of CaM to a Ryanodine Receptor 2 CaM-Binding Pocket Thanassoulas A. et al. 2023 Int J Mol Sci	Investigar e comparar as interações da proteína mutante CaM WT e CaM E105A com dois peptídeos sintéticos que correspondem às duas regiões RyR2 humanas	Pubmed	Nossos dados revelam que a mutação E105A tem um efeito negativo significativo na interação de CaM com ambas as regiões RyR2 na presença e ausência de Ca <sup>2+</sup> , destacando a contribuição potencial dessas duas regiões RyR2 humanas para um bolso de ligação de RyR2 CaM, que pode ser essencial para a associação fisiológica CaM/RyR2 e, portanto, para a regulação do canal.
Calmodulinopathy Associated Long QT Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy With Excessive Trabeculation in a 14-Year-Old Girl Presenting With Ventricular Fibrillation Shauer A. et al. 2024 Circ Genom Precis Med	Analisar ampla gama de expressão fenotípica na doença associada à mutação <i>CALM</i> e apoiar o papel fundamental do CaM nas vias de sinalização relacionadas à dismorfologia cardíaca.	Pubmed	Concluimos recentemente um ensaio de segurança/viabilidade de fase 1 que indicou melhora na sobrevida global e ausência de toxicidade adicional. Este ensaio de fase 2 visa validar a eficácia da intervenção proposta.
Discordance Between Germline and Blood Mosaicism in Calmodulinopathy Bhuiyan ZA. et al. 2023 Circ Genom Precis Med	O estudo destaca a importância do sequenciamento da próxima geração de indivíduos para detectar mosaicismos de baixo nível, especialmente em amostras de DNA de esperma, e propõe o mosaicismos gonossômico paterno como a explicação para os casos de calmodulinopatia observados na família.	Pubmed	Os dados do nosso estudo de acompanhamento de <i>CALM3</i> -D130G ilustram a predominância da linha germinativa sobre o DNA sanguíneo, o que tem significância para geneticistas clínicos no aconselhamento de pacientes com calmodulinopatia. Nossa descoberta também pode promover a reconsideração em casos com variantes de calmodulina patogênicas aparentemente de novo que podem, em vez disso, representar mosaicismos não detectados.

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
Prevalence and Phenotypic Correlations of Calmodulinopathy-Causative CALM1-3 Variants Detected in a Multicenter Molecular Autopsy Cohort of Sudden Unexplained Death Victims Clemens DJ. et al. 2020 Circ Genom Precis Med	Determinar o espectro e a prevalência de variantes patogênicas nos genes CALM1-3 em uma grande coorte multicêntrica de 599 casos de Síndrome da Morte Súbita Infantil (SIDS) e 258 casos de Morte Súbita Inexplicada em Jovens (SUDY), coletados de centros médicos internacionais nos Estados Unidos, Reino Unido e Austrália.	Pubmed	Foi identificada uma variante patogênica em CALM1-3 em 3 de 857 casos de morte súbita inexplicada (0,035%). Nenhuma variante foi encontrada nos casos de SIDS, mas todas as três variantes foram identificadas em casos de SUDY (1,2%), com maior prevalência em mortes ocorridas entre 1 e 10 anos de idade (9,4%).
CPVT-associated calmodulin variants N53I and A102V dysregulate Ca <sup>2+</sup> signalling via different mechanisms Prakash O. et al. 2020 J Cell Sci	Com foco na interação com o receptor de rianodina cardíaca (RyR2), determinar o efeito das variantes N53I e A102V associadas à CPVT nas características estruturais do CaM e nos fluxos de Ca <sup>2+</sup> em células vivas.	Pubmed	Mostramos que a coexpressão de CaM-N53I ou CaM-A102V com RyR2 em células HEK293 aumentou significativamente a duração dos eventos de Ca <sup>2+</sup> ; CaM-A102V exibiu uma frequência menor de oscilações de Ca <sup>2+</sup> . Além disso, mostramos que a atividade de fosforilação de CaMKIIδ (também conhecida como CAMK2D) é aumentada para A102V, em comparação com CaM-WT. Este artigo fornece uma nova visão sobre os mecanismos moleculares das variantes de CaM associadas a CPVT e facilitará o desenvolvimento de estratégias para terapias futuras.
Long QT syndrome-associated calmodulin variants disrupt the activity of the slowly activating delayed rectifier potassium channel. McCormick L. et al. 2023 J Physiol	Caracterizar as propriedades biofísicas e modulatórias de três variantes da calmodulina (CaM) associadas à síndrome do QT longo (LQTS) e investigar suas consequências na função do canal Kv7.1, que é crucial para a repolarização ventricular.	Pubmed	A genotipagem revelou várias mutações CaM associadas à síndrome do QT longo (LQTS), uma síndrome de arritmia cardíaca com risco de vida. Variantes CaM associadas à LQTS (D95V, N97I e D131H) induziram alterações estruturais, alteraram a ligação a Kv7.1 e reduziram IKs. Nossos dados fornecem uma nova visão mecanicista sobre como a relação estrutura-função perturbada das variantes CaM contribui para o fenótipo LQTS.
Long QT syndrome: Identification of a novel de novo mutation of calmodulin in a newborn girl   Biomedical Research and Therapy Nguyen, T. et al. 2022 Biomedical Research and Therapy	Descrever o caso de um recém-nascido vietnamita com uma nova variante no gene CALM2, associada a múltiplas manifestações cardíacas graves, e analisar suas implicações através do sequenciamento completo do exoma (WES) para identificar variantes genéticas raras relacionadas à cardiomiopatia.	Web of science	Os resultados obtidos neste estudo apoiam a abordagem do "painel pan-cardiomiopatia", na qual o diagnóstico molecular da SQTL, a identificação precoce do desenvolvimento de arritmia e o melhor manejo clínico de pacientes com doenças cardiovasculares são aplicados.
Alterations in calmodulin-cardiac ryanodine receptor molecular recognition in congenital arrhythmias. Dal Cortivo G. et al. 2022 Cell Mol Life Sci	Investigar como mutações no lobo C-terminal da calmodulina (CaM), associadas a arritmias, afetam o reconhecimento molecular do receptor de Ryanodina 2 (RyR2) nos cardiomiócitos, e realizar uma caracterização detalhada das interações estruturais, termodinâmicas e cinéticas dessas variantes.	Web of science	As mutações em CaM associadas à arritmia resultaram em alterações específicas na interação com RyR2, incluindo uma taxa mais rápida de dissociação do peptídeo alvo em comparação com a CaM do tipo selvagem. Essas mudanças compartilham características gerais que influenciam as interações alostéricas entre o lobo N-terminal e o RyR2, destacando um possível mecanismo comum para as variantes associadas à arritmia.
Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population - PMC Nagata Y. et al. 2024 PLoS One	Realizamos sequenciamento profundo em 15 genes LQTS conhecidos e 85 candidatos em 556 pacientes com LQTS para identificar novas variantes adicionais relacionadas à LQTS.	Web of science	Foram identificadas novas variantes nos genes KCNQ1, SCN5A, KCNH2, CACNA1C, ANK2, KCNJ5, e RYR2, as quais podem alterar a função dos canais iônicos e contribuir para o desenvolvimento de LQTS. O estudo destaca a importância de se esclarecer a localização e o tipo de disfunção em genes como o RYR2 para distinguir LQTS de outras doenças cardíacas, como a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
Allosteric changes in protein stability and dynamics as pathogenic mechanism for calmodulin variants not affecting Ca <sup>2+</sup> coordinating residues. Holler CV. et al. 2024 Cell Calcium	Investigar o impacto da variante G113R na estrutura e dinâmica da molécula de calmodulina, tanto na presença quanto na ausência de cálcio, bem como analisar as alterações introduzidas pela mutação em termos de termoestabilidade e dobramento da proteína à temperatura do corpo humano.	Web of science	sugerimos que a dinâmica alterada de apo/CaM pode ser um novo mecanismo geral de doença, definindo baixa afinidade de alvo de cálcio - ou cinética de ligação de Ca <sup>2+</sup> - crítica para coordenação oportuna de canais iônicos essenciais no ciclo de excitação- contração.
Different arrhythmia-associated calmodulin mutations have distinct effects on cardiac SK channel regulation Ledford HA. et al. 2020 J Gen Physiol	Investigar como diferentes mutações associadas à arritmia em calmodulina (CaM) afetam a regulação dos canais SK cardíacos.	Web of science	CaMs mutantes distintos podem resultar em uma redução significativa na ativação dos canais SK, levando a uma diminuição nas principais correntes de repolarização dependentes de Ca <sup>2+</sup> que esses canais mediam. As descobertas neste estudo podem ser generalizáveis para outras interações de CaMs mutantes com proteínas dependentes de Ca <sup>2+</sup> dentro de miócitos cardíacos.
Calmodulin mutations affecting Gly114 impair binding to the NaV1.5 IQ-domain Malene Brohus. et al. 2023 Front. Pharmacol	Entender as variantes missense em genes CALM que codificam a proteína de ligação ao Ca <sup>2+</sup> calmodulina (CaM) que causam arritmias cardíacas graves.	Web of Science	Esses dados sugerem que a interação entre Na <sub>v</sub> 1,5 e CaM é diminuída com certas variantes de CaM, o que pode alterar a corrente de sódio cardíaca, I <sub>Na</sub> . No geral, esses resultados sugerem que o espectro fenotípico de calmodulinopatias pode provavelmente se expandir para incluir características semelhantes a BrS e/ou LQT3.
Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy FUJITA, Shuhei et al; 2019 Pediatrics International	Relatar a mutação do gene calmodulina humano (CALM) que estão relacionadas a síndromes de arritmia hereditárias.	Proviniente de referências	Mutações CALM causam síndrome do QT longo (SQTL), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) e FV idiopática. Este paciente com uma mutação CALM2 p.N98S tinha ambos os fenótipos de SQTL e TVPC.
Genetic Mosaicism in Calmodulinopathy Lisa M. Wren, BS et al; 2019 Circ Genom Precis Med	Ampliar o espectro genótipo-fenótipo das calmodulinopatias com 2 novas mutações e investigar mosaïcismo em 2 famílias afetadas.	Web of Science	Relatamos 2 famílias com mosaïcismo somático associado com calmodulinopatia arritmogênica e demonstram desregulação de canais de Ca <sup>2+</sup> tipo L por 2 novas mutações CaM que afetam o mesmo resíduo. Mosaïcismo parental deve ser suspeitado nas famílias com arritmia fetal inexplicável ou morte fetal combinada com mutação CaM documentada.

Fonte: Elaborado pelo autor. Microsoft Word.

## DISCUSSÃO

### Calmodulina

A Calmodulina (CaM) é uma proteína de ligação ao cálcio que desempenha um papel fundamental como sensor universal de Ca<sup>2+</sup> e mediador de sinalização em todos os organismos. Tal proteína se apresenta com 148 aminoácidos distribuídos em dois lóbulos (N e C) que agem amplamente independentes um do outro. O lóbulo N tem afinidade menor com o Ca<sup>2+</sup> do que o lóbulo C, capacitando o CaM a detectar concentrações de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) em uma ampla faixa.<sup>6</sup> Além disso, a calmodulina apresenta variantes patogênicas em cada um dos três genes (CALM1, CALM2 e CALM3) que codificam a proteína sensora de Ca<sup>2+</sup> que estão associadas a síndrome de arritmia cardíaca com risco de vida denominada calmodulinopatia.<sup>7</sup> Dessa forma, nos estudos analisados, verifica-se que o CaM atua como um sensor de Ca<sup>2+</sup> para vários canais iônicos e transportadores, como o SK, o LTCC (canal de cálcio tipo L) e o RyR2 (receptor de rianodina 2), desempenhando

um papel crucial na regulação da excitabilidade cardíaca.<sup>8</sup>

Assim, os alvos SK são canais independentes e controlados por variações de Ca<sup>2+</sup> intracelular. Esses canais possuem um domínio de ligação altamente conservado para CaM, sendo ativados pela ligação e desvinculação do Ca<sup>2+</sup>. Assim, o CaM se apresenta como um sensor de alta afinidade para os canais SK. Ademais, é possível observar que as correntes SK são expressas tanto nos cardiomiócitos, quanto nas células de Purkinje cardíacas, o que demonstra ser o provável local de origem das arritmias cardíacas, inclusive em pacientes com síndromes de arritmias hereditária.<sup>2</sup>

Nos últimos anos as funções dos canais SK no coração foram extensivamente estudadas, sendo apresentado atualmente o polimorfismo nos genes KCNN, que codificam os canais SK, que estão associados à fibrilação atrial. Além disso, os canais SK irão desempenhar um papel importante na remodelação elétrica durante a fibrilação atrial e as insuficiências cardíacas, que podem ser um novo alvo terapêutico contra arritmias atriais.<sup>2</sup>

Em relação ao canal LTCC (canal de cálcio tipo L), ele serve como um alvo importante para o CaM e para sua desregulação, estando fortemente ligada a arritmias.<sup>8</sup> Além disso, o receptor de Rianodina (RyR2) está entre os principais canais de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático em cardiomiócitos.<sup>9</sup> Ele é ativado pelo Ca<sup>v</sup>V que entra no miócito através do Ca<sup>2+</sup> ou por uma alta concentração luminal de Ca<sup>2+</sup> do retículo sarcoplasmático, enquanto é inibido pelo CaM em concentrações diastólicas e sistólicas de Ca<sup>2+</sup>.<sup>10</sup>

### Apresentação clínica

As calmodulinopatias são síndromes arrítmicas raras de acometimento precoce relacionadas com mutações em qualquer um dos três genes codificados da CaM, e suscitaram as primeiras investigações referente ao seu desenvolvimento na população devido à observação de casos fatais da doença. Desse modo, em 2019, foi desenvolvido o Registro Internacional de Calmodulinopatia (ICalmR),<sup>11</sup> com sua última atualização em 2023,<sup>3</sup> a qual trouxe um incremento da amostra de casos identificados, mais 66 além dos 74 já registrados, e a compreensão de que a calmodulinopatia possui apresentações pleiotrópicas, o que compreende desde canalopatias puras até formas síndrômicas. Portanto, entre os portadores das mutações CALM, identificou-se dois principais fenótipos: Síndrome do QT Longo (SQTL), caracterizada pelo prolongamento da repolarização, e a Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC), definida por arritmias ventriculares induzidas por exercício. Além destas, mutações com fenótipos mistos também foram descritos, ou seja, presença simultânea de SQTL e TVPC, bem como a Fibrilação Ventricular idiopática (FVI), outra apresentação não tão bem definida quanto às duas primeiras formas.<sup>12</sup>

De acordo com dados de Crotti,<sup>3,8</sup> os indivíduos acometidos são principalmente do sexo masculino e de ascendência europeia, tendo sido verificado que a maioria deles era sintomática e que metade da população avaliada já havia apresentado seu primeiro evento cardíaco antes dos seis anos de idade. Todavia, em comparação à primeira coorte, avaliou-se uma redução significativa em qualquer evento cardíaco, eventos arrítmicos maiores (MAE), choques apropriados do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) e morte súbita cardíaca (MSC) ao longo de um período comparável de acompanhamento do nascimento ao último contato. O principal gatilho para os eventos cardíacos, independentemente do fenótipo e principais subtipos, foi a estimulação adrenérgica, apesar de que os MAE também podiam ocorrer na ausência de qualquer excitação conhecida, especialmente entre as crianças pequenas. O subtipo mais prevalente e grave é o SQTL, seguido da TVPC que junto da forma mista, compreendem mais de 80% dos indivíduos, seja com ou sem sintomas. O aumento do fenótipo misto, bem como a sua mudança do padrão de dominância de SQTL para TVPC alerta para a necessidade de reavaliação constante do diagnóstico e cautela antes de categorizar os pacientes.<sup>13</sup>

A apresentação clínica da calmodulinopatia, geralmente grave e de início neonatal e, às vezes, pré-natal, inclui bradicardia fetal, taquicardia/fibrilação ventricular e parada cardíaca durante a infância.<sup>7</sup> Todavia, em pacientes com idade mais avançada, os sinais e sintomas podem ser relativamente mais

leves, como a síncope,<sup>14,12</sup> descrevendo fenótipos brandos que são cada vez mais identificado e que estão mudando o cenário clínico até então conhecido. Essa premissa parece ter relação com a redução da verificação de variantes do tipo “de novo” e o aumento no número de casos familiares, implicando que os sujeitos positivos para a variante CALM possam atingir a idade adulta e sejam capazes de procriar, um marcador de gravidade clínica reduzida. Ademais, o entendimento da calmodulinopatia também como uma doença síndrômica parte da identificação da existência concomitante de formas clínicas cardíacas e extracardíacas, envolvendo miocardiopatias, cardiopatias congênitas, anormalidades neurodesenvolvimentais e/ou neurológicas, como autismo, TDAH, deficiência intelectual, epilepsia e convulsões, demonstrando similaridades com outras enfermidades como a Síndrome de Timothy.<sup>3</sup>

### Mutações

A existência de fenótipos distintos e o grau de severidade dos sintomas aparentam ser determinados por três grandes fatores: (1) localização da variante, (2) aminoácido substituído e (3) subconjunto do gene da calmodulina (CALM1, CALM2, CALM3) afetado. Desse modo,<sup>15</sup> apontou que a variante p.N98S quando no CALM1, manifestou-se como TVPC, enquanto no CALM2 como SQTL, todavia, em um outro estudo,<sup>16</sup> foi relatado um caso de CALM2 N98S com ambos TVPC e SQTL. No tocante à substituição de aminoácido, a variante CALM2 p.D96V apresentou quadro clínico fatal e p.D96G apenas síncope.<sup>15</sup> Nessa perspectiva,<sup>17</sup> dentre três variantes do resíduo E141, CALM3 p.E141K, CALM1 p.141V e CALM1-E141G que estão associadas com severo LQTS, essa síndrome leva à síncope torsadogênica, convulsões, parada cardíaca abortada e morte cardíaca súbita (MSC),<sup>18</sup> destacou-se a CALM3 p.E141K como mais grave, pois a substituição por lisina, um resíduo carregado positivamente, perturba mais intensamente a afinidade de ligação ao Ca<sup>2+</sup> no motivo EF-hand em comparação às substituições neutras por glicina (E141G) e valina (E141V). Em contrapartida, verificou-se que mutações diferentes podem se manifestar de modo semelhante, prova disso é a CALM2 p.E141K, cuja expressão clínica lembra a da CALM3 p.E141K, e a CALM2 p.D96V que se manifestaram como SQTL e são similares a Síndrome de Timothy.<sup>15</sup>

Ademais, a ocorrência de expressões síndrômicas da doença também retrata a influência da localização genética, pois a CALM2 p.E46K, localizada fora das regiões de ligação ao cálcio, entre EF hand I e II, foi associada a distúrbios neurológicos e de desenvolvimento, bem como manifestações cardíacas semelhantes ao CPVT. Nos pacientes com mutações “de novo”, o mosaïcismo é sugerido como explicação para a recorrência de mutações da calmodulina apesar de pais assintomáticos.<sup>15</sup>

As mutações E46K e N98S demonstraram um aumento significativo nas ondas anormais de CA<sup>2+</sup>, bem como a diminuição da amplitude dos transientes, indicando um aumento do vazamento de CA<sup>2+</sup> do retículo sarcoplasmático (SR) nessas células. Além disso, essas mutações afetam diretamente o manuseio de CA<sup>2+</sup> em células cardíacas de IPSC. Assim, observa-se que o vazamento de CA<sup>2+</sup> do SR está significativamente aumentado nas células mutantes E46K e N98S. A variante E46K apresentou alterações mais

severas no vazamento e na carga em comparação à N98S. Esses demonstraram que a disfunção do SR contribui para a arritmogenicidade, sendo E46K mais impactante.<sup>8</sup>

Um estudo, a partir da análise de células HEK 293 com plasmídeos de expressão de SK, mostrou que mutações relacionadas com o fenótipo SQTL reduzem significativamente as correntes SK e exibem um efeito dominante-negativo (DN), significando que essas mutações não só atrapalham os canais alterados, mas também interferem nos canais normais presentes nas células, efeito verificado em um sistema de expressão heteróloga (onde os genes são introduzidos em células que normalmente não os expressariam) quanto nas correntes SK endógenas em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes humanas (hiPSC-CMs). Em contraste, a mutação F90L substitui fenilalanina por leucina que afeta interação entre apo-CaM e o domínio de ligação de CaM (CaMBD) nos canais SK sem apresentar o efeito DN, causando um efeito inibitório modesto. Esses insights ajudam a esclarecer como essas mutações impactam os canais iônicos dependentes de Ca<sup>2+</sup> e a repolarização cardíaca, fornecendo uma base para correlacionar os genótipos com fenótipos em pacientes com calmodulinopatias.<sup>2</sup> Nessa mesma perspectiva de correlação genótipo-fenótipo, Kashiwa avaliou as variantes C-terminais em Kv7.1. R366W e p.T587M apresentaram pior clínica e prognóstico que outras variantes C-terminais, o que pareceu ter relação com a localização dessas variantes em regiões altamente conservadas e funcionalmente essenciais perto das hélices A e D, que se associam à ligação da calmodulina e à tetramerização, caracterizando um risco arritmico não homogêneo.<sup>19</sup>

D95V, N97I e D131H são variantes do gene CaM que estão associadas com a síndrome de QT longo e atuam na desregulação dos canais de regulação tardia de potássio (IKs), a ligação da calmodulina com esses aparelhos biológicos é crucial no processo de repolarização ventricular restabelecendo o potencial de repouso, no entanto quando os canais estão ligados com as variantes defeituosas de CaM há ativações insuficientes ou inadequadas do canal causando a repolarização prolongada, perceptível no intervalo QT, o que aumenta o risco de arritmias ventriculares malignas, como a torsades de pointes.<sup>20</sup>

As mutações G114R e G114W reduzem muito a interação da CaM com o domínio IQ do canal de sódio NaV1.5, principalmente em concentrações de Ca<sup>2+</sup> correspondentes ao estado de repouso dos cardiomiócitos, o que pode alterar a função do canal, resultando em uma menor probabilidade de abertura dele (associada à Síndrome de Brugada) ou em aumento da corrente de sódio tardia (associada ao LQT3). Esses efeitos sugerem uma “perda de função” ou “ganho de função” do canal, podendo explicar a variabilidade fenotípica observada entre os portadores das mutações e que destacam a necessidade de investigar sistematicamente os genes CALM em pacientes com arritmias cardíacas inexplicadas com objetivo de diagnósticos e tratamentos personalizados.<sup>21</sup>

A mutação E105A, por sua vez, influencia significativamente na ligação da calmodulina com o receptor de rianodina 2 (RyR2), essa substância desempenha papel crucial para a manutenção dos níveis de controle de cálcio intracelular do coração e para a normalidade da contratilidade da

musculatura cardíaca, dessa forma a perda da capacidade do CaM de se ligar ao RyR2 impede a manutenção da função de regular a concentração de cálcio no coração, o que fomenta os mecanismos moleculares que causam a arritmia hereditária.<sup>22</sup>

Ademais, as mutações N53I e A102V associadas ao CPVT induzem perturbações sutis na estrutura local, a TVPC é caracterizada por arritmias ventriculares fatais e está intimamente associado com as variantes do gene da calmodulina N532I e o A102V que são responsáveis pela sinalização do cálcio intramuscular, assim tais mutações atuam de maneira a interromper a regulação do cálcio no coração, desencadeando disfunções elétricas graves e disfuncionais.<sup>23</sup> A N531I desregula a capacidade da calmodulina de se ligar aos canais de cálcio dos retículos sarcoplasmáticos cardíacos levando a uma liberação descontrolada do cálcio, resultando em um aumento da concentração de cálcio e assim desencadeando a arritmias cardíacas. A A102V afeta a forma como a calmodulina interage com proteínas presentes nos canais de cálcio da membrana das células cardíacas, levando assim ao fomento da desregulação da entrada de cálcio nas células, repercutindo diretamente nos distúrbios de contratilidade e ritmo cardíaco.<sup>24</sup>

A mutação G113R na calmodulina causa mudanças estruturais significativas, especialmente na hélice VI, alterando o padrão de ligações de hidrogênio e a conformação do resíduo R113. Essas modificações resultam em maior estabilidade na forma apo (sem cálcio) e menor na forma Ca/CaM (ligada ao cálcio), além de afetar a flexibilidade conformacional, o que reduz a afinidade pelo íon Ca<sup>2+</sup> e a capacidade de mantê-lo conectado. Isso implica em menor eficiência de resposta da calmodulina aos sinais celulares e afeta sua interação com moléculas-alvo intracelulares, podendo impactar negativamente funções dependentes de cálcio, como a regulação do ritmo cardíaco.<sup>6</sup>

## Diagnóstico

Para estabelecer o diagnóstico do fenótipo e a correlação deste com o genótipo, os estudos avaliaram mudanças no eletrocardiograma (ECG), testes genéticos, aspectos clínicos e história pessoal e familiar dos pacientes, incluindo presença de comorbidades e informações sobre o período fetal-perinatal. Em relação aos testes genéticos, verificou-se que as variantes incluídas nos estudos foram identificadas por um ou mais dos seguintes métodos: sequenciamento de Sanger, sequenciamento do exoma completo (WES), sequenciamento direcionado de próxima geração (NGS).<sup>3,15</sup> Diagnosticou-se SQTl quando QTc  $\geq$  450 ms para homens e  $\geq$  460 ms para mulheres ou prolongamento do QTc ( $\geq$  480 ms) conduzido por um teste de estresse de exercício, apesar de QTc limítrofe no repouso (dentro de 440–450 ms). Já TVPC foi definida pela presença de TV bidirecional, TV polimórfica ou FV documentadas por meio de um teste de estresse de exercício e/ou um ECG ambulatorial na ausência de prolongamento do QT.<sup>15</sup>

Tendo em vista que calmodulinopatia pareceu não ser rara em pacientes jovens que sofreram eventos arritmicos letais e a importância do diagnóstico precoce e acurado para eficácia terapêutica, países, como o Japão, possuem um programa escolar baseado em ECG para detecção de crianças que estão em risco de LAEs.<sup>15</sup>

## Tratamento

Apesar da dificuldade de formular um tratamento eficiente com a utilização das terapias convencionais, como a utilização de betabloqueadores ou desfibriladores, que em diversas situações não conseguem evitar eventos cardíacos graves ou fatais, se observa avanços significativos no tratamento das arritmias graves associada às mutações nos genes CALM1, CALM2 e CALM3, como a síndrome de QT longo. A terapia genética intitulada de CALM-SupRep se apresenta como uma forma eficiente de solucionar as disfunções causadas no tecido cardíaco a partir das variantes do gene CALM. Analisa-se a possibilidade de supressão do gene defeituoso e causador das disfunções e sua substituição por uma versão saudável, essa técnica inovadora além de aumentar a resolatividade do tratamento pode ser aplicada de forma abrangente, pois ao fazer a substituição do gene defeituoso conseguimos corrigir mutações nas três variações de CALM, o que simplifica o tratamento permitindo uma maior chance de sucesso. Ademais em estudos com modelos pré-clínicos já se comprovou a eficácia com a redução de sintomas arritmicos e normalização do ritmo cardíaco.<sup>25</sup>

Em relação ao tratamento farmacológico, é possível considerar dois antiarrítmicos principais para o manejo da calmodulinopatia: nadolol (0,5 - 1,5 umol/L) e flecainida (0,5 - 2,4 umol/L). Esses dois medicamentos apresentam ação de suprimir as ondas anormais de Ca<sup>2+</sup> de maneira dose dependente.<sup>8</sup> Sendo assim, de maneira singular, o nadolol, um B-bloqueador não seletivo, é frequentemente preferido, pois é capaz de diminuir a incidência e a gravidade das arritmias ventriculares nos pacientes com TVPC, em comparação com outros B-bloqueadores.<sup>26</sup> Os B-bloqueadores mostraram ser eficazes no tratamento dos eventos arritmicos letais, apesar de na insuficiência cardíaca grave, a terapia ter sido complicada e incontrolável.<sup>15</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Tsai WC, Chen PS, Rubart M. Calmodulinopathy in inherited arrhythmia syndromes. *Tzu Chi Med J.* 2021;33(4):339-44.
2. Ledford HA, Park S, Muir D, Woltz RL, Ren L, Nguyen PT, et al. Different arrhythmia-associated calmodulin mutations have distinct effects on cardiac SK channel regulation. *J Gen Physiol.* 2020;152(12):e202012667.
3. Crotti L, Spazzolini C, Nyegaard M, Overgaard MT, Kotta MC, Dagradi F, et al. Clinical presentation of calmodulin mutations: the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J.* 2023;44(35):3357-3370.
4. Santos MARC, Galvão MGA. A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. *Resid Pediatr.* 2014;4(2):53-56
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
6. Holler CV, Petersson NM, Brohus M, Niemelä MA, Iversen ED, Overgaard MT, et al. Allosteric changes in protein stability and dynamics as pathogenic mechanism for calmodulin variants not affecting Ca<sup>2+</sup> coordinating residues. *Cell Calcium.* 2024;117:102831.
7. Bhuiyan ZA, Bdier A, Al-Aama JY, Abramova T, George AL Jr. Discordance Between Germline and Blood Mosaicism in Calmodulinopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(4):e003695.
8. Gao J, Makiyama T, Yamamoto Y, Kobayashi T, Aoki H, Maurissen TL, et al. Novel Calmodulin Variant p.E46K Associated With Severe Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Produces Robust Arrhythmogenicity in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023;16(3):e011387.
9. Dal Cortivo G, Barracchia CG, Marino V, D'Onofrio M, Dell'Orco D. Alterations in calmodulin-cardiac ryanodine receptor molecular recognition in congenital arrhythmias. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(2):127.

Já a flecainida, é um medicamento antiarrítmico de classe Ic, que tem sido usada como uma terapia eficaz na prevenção de arritmias em pacientes com TVPC refratários a terapias com B-bloqueadores, bem como, na atuação para resgatar a amplitude transitória de Ca<sup>2+</sup> diminuída em iPSC-CMs E46K. Além disso, observou-se em estudos recentes que a flecainida pode apresentar dois mecanismos: bloqueio direto dos canais RyR2 e inibição dos canais de Na<sup>+</sup>. Logo, nota-se que tal medicação age diretamente no aumento de Ca<sup>2+</sup> do retículo sarcoplasmático, representando uma amplitude transitória de Ca<sup>2+</sup> aumentada e na inibição dos canais de Na<sup>+</sup> para reduzir a probabilidade de pós-despolarização. Dessa forma, é possível afirmar que a flecainida pode ser uma terapia eficiente em TVPC em associação com CALM2 p. E46K.<sup>8</sup>

## CONCLUSÃO

As variantes patogênicas da calmodulina afetam sobretudo os canais cardíacos SK, LTCC e RyR2, o que corrompe a regulação do cálcio e predispõe aos quadros arritmicos característicos da calmodulinopatia, em especial, SQT1 e TVPC. Apesar desses clássicos fenótipos, formas sindrômicas complexas e assintomáticas têm sido cada vez mais documentadas. Avanços significativos na terapia genética CALM-SupRep foram visualizados, todavia, o tratamento convencional com antiarrítmicos ou desfibriladores ainda é o mais eficaz. Desse modo, foi possível analisar que a calmodulinopatia representa um campo dinâmico e promissor de pesquisa, onde a compreensão dos mecanismos moleculares e a exploração de novas opções terapêuticas são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados, oferecendo esperança para uma correção mais eficaz das disfunções cardíacas.

10. Holt C, Hamborg L, Lau K, Brohus M, Sørensen AB, Larsen KT, et al. The arrhythmogenic N531 variant subtly changes the structure and dynamics in the calmodulin N-terminal domain, altering its interaction with the cardiac ryanodine receptor. *J Biol Chem.* 2020;295(22):7620-7634.
11. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau AE, Beckmann BM, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J.* 2019;40(35):2964-2975.
12. Clemens DJ, Gray B, Bagnall RD, Tester DJ, Giudicessi JR, Maleszewski JJ, et al. Prevalence and Phenotypic Correlations of Calmodulinopathy Causative CALM1-3 Variants Detected in a Multicenter Molecular Autopsy Cohort of Sudden Unexplained Death Victims. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(6):e003032.
13. Nagata Y, Watanabe R, Eichhorn C, Ohno S, Aiba T, Ishikawa T, et al. Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population. *PLoS One.* 2022;17(12):e0277242.
14. Brohus M, Arsov T, Wallace DA, Jensen HH, Nyegaard M, Crotti L, et al. Infantile vs. inherited cardiac arrhythmias. *Europace.* 2021;23(3):441-450.
15. Fukuyama M, Horie M, Kato K, Aoki H, Fujita S, Yoshida Y, et al. Calmodulinopathy in Japanese Children - Their Cardiac Phenotypes Are Severe and Show Early Onset in Fetal Life and Infancy. *Circ J.* 2023;87(12):1828-1835.
16. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, et al. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. *Pediatr Int.* 2019;61(9):852-858.
17. Wren LM, Jiménez-Jáimez J, Al-Ghamdi S, Al-Aama JY, Bdeir A, Al-Hassnan ZN, et al. Genetic Mosaicism in Calmodulinopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(9):375-385.

18. Nguyen THN, Bui CB, Nguyen VTV, Nguyen MC, Vu NTT, Nguyen MH. Long QT syndrome: Identification of a novel de novo mutation of calmodulin in a newborn girl. *Biomed. Res. Ther.* 2022;9(1):4822-31.
19. Kashiwa A, Itoh H, Makiyama T, Wada Y, Ozawa J, Kato K, et al. Clinical characterization of type 1 long QT syndrome caused by C-terminus Kv7.1 variants. *Heart Rhythm.* 2024 ;21(7):1113-1120.
20. McCormick L, Wadmore K, Milburn A, Gupta N, Morris R, Held M, et al. Long QT syndrome-associated calmodulin variants disrupt the activity of the slowly activating delayed rectifier potassium channel. *J Physiol.* 2023;601(17):3739-3764.
21. Brohus M, Busuioac AO, Wimmer R, Nyegaard M, Overgaard MT. Calmodulin mutations affecting Gly114 impair binding to the NaV1.5 IQ-domain. *Front Pharmacol.* 2023;14:1210140.
22. Thanassoulas A, Theodoridou M, Barrak L, Riguene E, Alyaarabi T, Elrayess MA, et al. Arrhythmia-Associated Calmodulin E105A Mutation Alters the Binding Affinity of CaM to a Ryanodine Receptor 2 CaM-Binding Pocket. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15630.
23. Prakash O, Held M, McCormick LF, Gupta N, Lian LY, Antonyuk S, et al. CPVT-associated calmodulin variants N53I and A102V dysregulate Ca<sup>2+</sup> signalling via different mechanisms. *J Cell Sci.* 2022;135(2):jcs258796.
24. Shauer A, Horowitz-Cederboim S, Mor-Shaked H, Durst R, Zwas DR, Belhassen B. Calmodulinopathy Associated Long QT Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy With Excessive Trabeculation in a 14-Year-Old Girl Presenting With Ventricular Fibrillation. *Circ Genom Precis Med.* 2024;17(1):e004163.
25. Hamrick SK, Kim CSJ, Tester DJ, Gencarelli M, Tobert KE, Gluscevic M, et al. Single Construct Suppression and Replacement Gene Therapy for the Treatment of All CALM1-, CALM2-, and CALM3-Mediated Arrhythmia Disorders. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024;17(8):e012036.
26. Kato K, Isbell HM, Fressart V, Denjoy I, Debbiche A, Itoh H, et al. Novel CALM3 Variant Causing Calmodulinopathy With Variable Expressivity in a 4-Generation Family. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(3):e010572.

# EFEITO DO AVENTAL BRANCO EM HIPERTENSOS RESISTENTES: COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS AUTOMÁTICA, DE CONSULTÓRIO E MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)

## WHITE-COAT EFFECT IN RESISTANCE HYPERTENSION: COMPARISON OF AUTOMATIC, OFFICE, AND 24-AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) MEASUREMENTS

Isabela Pavan Alves<sup>1</sup> , Maria Teresa Nogueira Bombig<sup>1</sup> , Rui Manuel Santos Póvoa<sup>1</sup> , Bráulio Luna Filho<sup>1</sup> , Yoná Afonso Francisco<sup>1</sup> , Weverton Ferreira Leite<sup>1</sup> , Paula Santiago Teixeira<sup>1</sup> , Jorge Marcelo Napoleon Medina Cabellos<sup>1</sup> , Henrique Tria Bianco<sup>2</sup> , Maria Cristina Oliveira Izar<sup>2</sup> , Francisco Antônio Helfenstein Fonseca<sup>2</sup> 

### RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HR) está associada a maior risco cardiovascular e a uma maior prevalência do efeito do avental branco (EAB). Objetivo: Confirmar e quantificar o EAB em pacientes com HR, utilizando a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e comparando-a com as medições de pressão arterial (PA) em consultório e automáticas desacompanhadas. Método: Estudo transversal em pacientes ambulatoriais com HR. Foram aferidas medidas da PA em três modalidades: consultório, medidas automáticas desacompanhadas e MAPA, com intervalo inferior a duas semanas entre as medições. O EAB foi identificado pela diferença nas médias da pressão sistólica (PAS) e diastólica (PAD) durante a vigília na MAPA e nas aferições de consultório e desacompanhada, considerando significativas diferenças de  $\geq 20$  mmHg para PAS e  $\geq 10$  mmHg para PAD. Resultados: Foram analisados 50 pacientes, média de idade de 61 anos, sendo 32 (68%) mulheres. Havia uma ou mais comorbidades em 41 indivíduos (82%) e 38 (76%) pacientes usavam quatro ou mais anti-hipertensivos. A média das medidas de PA desacompanhadas representou um valor inferior ao obtido pelas medidas de consultório e superior às da MAPA. As medidas de consultório apresentaram 29 (58%) pacientes com EAB significativo. Já as medidas automáticas desacompanhadas apresentaram 9 (18%). Realizada análise de Bland-Altman que demonstrou melhor correlação de forma significativa entre os valores da MAPA e da medida desacompanhada em comparação com a MAPA e a medida de consultório. Conclusões: A aferição automática desacompanhada aumentou a detecção do EAB em 40% dos pacientes em comparação às medidas de consultório, destacando sua utilidade para a identificação do EAB em pacientes ambulatoriais.

**Descritores:** Hipertensão Arterial Sistêmica; Hipertensão do Jaleco Branco; Determinação da Pressão Arterial; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

### ABSTRACT

*Background:* Resistant hypertension (RH) is associated with a higher cardiovascular risk and an increased prevalence of white coat effect (WCE). *Objective:* To confirm and quantify the WCE in patients with RH using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and comparing it with office and unattended automatic blood pressure measurements. *Method:* A cross-sectional study with outpatient RH patients. Blood pressure measurements were taken in three modalities: office, unattended automatic measurements, and ABPM, with an interval of less than two weeks between measurements. WCE was identified by the difference in the mean systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) during wakefulness in ABPM and in the office and unattended measurements, considering a significant difference of  $\geq 20$  mmHg for SBP and  $\geq 10$  mmHg for DBP. *Results:* Fifty patients were analyzed, with a mean age of 61 years, of whom 32 (68%) were women. Forty-one patients (82%) had one or more comorbidities, and 38 (76%) were on four or more antihypertensive medications. The average unattended blood pressure measurements were

1. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Setor de Lipídes, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Isabela Pavan Alves. Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo. R. Botucatu, 720. Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04023-062. alves.isabela20@unifesp.br.

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20253202149-53>

lower than those obtained in the office and higher than those from ABPM. Office measurements revealed 29 (58%) patients with significant WCE, whereas unattended automatic measurements showed 9 (18%) patients with significant WCE. Bland-Altman analysis showed a significantly better correlation between ABPM and unattended measurements compared to ABPM and office measurements. Conclusions: Unattended automatic measurements increased the detection of WCE by 40% compared to office measurements, highlighting their utility in identifying WCE in outpatient patients.

**Keywords:** Hypertension; Blood Pressure Determination; Ambulatory.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma das condições médicas mais prevalentes e considerada um dos mais importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares. A hipertensão não controlada contribui para um risco elevado de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca (IC) e insuficiência renal (IR).<sup>1</sup> Apesar da disponibilidade de vários medicamentos para redução da pressão arterial (PA), muitos pacientes não obtêm o controle da pressão.<sup>2</sup>

O termo hipertensão resistente (HR) é geralmente utilizado para identificar pacientes com dificuldade para atingirem as metas pressóricas recomendadas.<sup>3</sup> Esta condição é relatada em 10% a 20% dos pacientes hipertensos.<sup>4</sup> A HR não é uma doença em si, mas pacientes com HR têm pior prognóstico quando comparados àqueles tratados que alcançaram controle da PA: o risco de IM, AVC, doença renal em estágio terminal e morte podem ser duas a seis vezes maiores.<sup>3</sup> Ressalte-se que causas secundárias de hipertensão também são mais prováveis na presença de HR.<sup>5</sup>

A HR é definida como a PA de consultório que permanece com valores maiores ou iguais a 140/90 mmHg em uso de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos, em doses máximas preconizadas ou toleradas, sendo um deles diurético tiazídico. Quando o paciente necessita de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos para alcançar o controle da PA também é considerado hipertenso resistente.<sup>6</sup> O esquema terapêutico preferencial inclui um bloqueador do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina), um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada, em doses máximas preconizadas e toleradas, e um diurético tiazídico de longa ação.<sup>7</sup>

Excluir a possibilidade de pseudo-resistência é um pré-requisito essencial. Nesse sentido, deve-se afastar a suspeita de má aderência ao tratamento anti-hipertensivo durante a consulta do paciente.<sup>8</sup> Entre os fatores contribuintes para a pseudo-resistência incluem-se, além da má adesão ao tratamento, o fenômeno do avental branco, aferições inadequadas, calcificação acentuada da artéria braquial, inércia do médico por doses e/ou combinações inadequadas de medicamentos anti-hipertensivos e a síndrome de Munchausen (raro).<sup>5</sup>

A avaliação objetiva de alguns aspectos da adesão (detecção de medicamentos prescritos em amostras de sangue ou urina) pode ser considerada se os recursos permitirem. Não se deve subestimar as causas relacionadas ao estilo de vida e hábitos sociais como: excesso de peso/obesidade, inatividade física, consumo de sódio na dieta, consumo de álcool, drogas ou substâncias que aumentam a PA e, não menos importante, a hipertensão secundária não detectada.<sup>5</sup>

A investigação de pacientes com presumível HR é complexa e, muitas vezes, requer tecnologias que não estão disponíveis.<sup>3,8</sup> Dessa forma, recomenda-se que esses pacientes sejam encaminhados para centros especializados.<sup>5</sup>

Os hipertensos resistentes representam cerca de 12% dos indivíduos com HA da população brasileira.<sup>9</sup> Diagnosticá-los e tratá-los é especialmente desafiador, mas compensador por representar uma população com alta prevalência de comorbidades e risco cardiovascular elevado.<sup>3</sup>

A HR é uma indicação bem definida para a realização da medida da PA fora do consultório.<sup>10</sup> A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) ou a Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) são mandatórias no diagnóstico e no acompanhamento da HR<sup>11,12</sup> e, também, na hipertensão refratária devido à grande magnitude do efeito do avental branco (EAB) encontrada nessas condições clínicas.<sup>7,10</sup>

A aferição da PA é um procedimento realizado rotineiramente na prática médica e essencial no diagnóstico e controle da HA. Porém, os métodos utilizados para tal podem apresentar disparidades, dependendo não apenas da realização adequada,<sup>13</sup> mas de outras variáveis do próprio paciente como acontece no EAB.

No manejo da HR, o EAB é um fator diagnóstico desafiador. Este ocorre quando a PA medida em consultório é significativamente maior do que a registrada em ambientes não-clínicos devido à presença de profissionais de saúde. Esse fenômeno pode levar a diagnóstico incorreto de hipertensão ou ajuste terapêutico inadequado, aumentando o risco de sub ou super-tratamento.<sup>14</sup>

Os métodos mais utilizados para avaliar o EAB são a MAPA e a MRPA.<sup>14</sup> No entanto, esses métodos são de difícil acesso para os pacientes dos sistemas públicos de saúde. Além de enfrentarem longas filas para realização dos exames, necessitam comparecer repetidamente aos ambulatórios, sobrecarregando as estruturas clínico-hospitalares.

Este estudo avaliou em pacientes com HR, o comportamento das medidas da PA durante a consulta médica com aquelas realizadas automaticamente fora do consultório e sem a presença de profissional de saúde (desacompanhadas). A hipótese foi que a medida automática na ausência de observador pode identificar com maior acurácia o EAB.

## MÉTODOS

Estudo transversal em pacientes ambulatoriais do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da EPM/UNIFESP, de ambos os sexos, idade superior a 18 anos com diagnóstico clínico de HR confirmada pela MAPA em que foram excluídas causas secundárias de HA.

Esclarecimentos sobre o estudo foram fornecidos aos pacientes na assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e os dados de idade, gênero, comorbidades associadas e medicações em uso foram coletados do prontuário médico dos pacientes.

Os critérios clínicos e pressóricos para HR e EAB foram, respectivamente: PA de consultório que permanecia com valores maiores ou iguais a 140/90 mmHg em uso de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos incluindo um diurético ou o uso quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos para atingir o controle da PA.<sup>6</sup> O EAB foi identificado pela diferença das médias da PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) da vigília pela MAPA e a média das aferições realizadas no consultório e desacompanhada. O EAB foi considerado significativo quando maior ou igual a 20 mmHg para a PAS e/ou 10 mmHg para a PAD.<sup>15,16</sup>

O aparelho de MAPA utilizado foi o Dyna-MAPA NG da CARDIOS, validado e regularizado. As instruções sobre o funcionamento do aparelho, aferições, preenchimento dos diários durante a realização foram fornecidas aos participantes do estudo.

As aferições da PA foram realizadas por dois métodos: medidas da PA de consultório durante a consulta médica e medida da PA automática desacompanhada (sem a presença de profissional da saúde).

As aferições da PA de consultório foram realizadas durante consulta médica pelo médico atendente, seguindo as normas preconizadas pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2020.<sup>6</sup> com aparelho de pressão de braço HEM-7122 da marca OMRON. A medida foi realizada com o paciente sentado e foram consideradas duas medidas para cálculo da média.<sup>6</sup>

Para a realização das medidas da PA automáticas desacompanhadas foi utilizado o aparelho de medida de pressão de braço automático HEM-7349T da marca OMRON. Cada paciente foi encaminhado a uma sala tranquila no ambulatório e instruído sobre a funcionalidade do aparelho. Foi orientado a permanecer sozinho em silêncio na sala por cinco minutos com o aparelho instalado e devidamente programado para realizar três aferições com intervalos de um minuto entre elas. Os registros dos valores obtidos eram enviados via Bluetooth pelo aplicativo da OMRON para o celular de uma das pesquisadoras.

Os dados coletados foram processados e analisados para a quantificação do EAB, comparação dos valores obtidos e demais análises estatísticas.

### Análise estatística

Os resultados foram expressos em médias e desvio-padrão e porcentagem, e aplicados testes paramétricos para análise dos resultados. Para a verificação de significância estatística foi utilizado o teste t e foram considerados intervalos de confiança de 95,0% e  $p < 0,05$ . A análise de concordância dos diferentes métodos de medidas da PA para avaliar o EAB foi realizada pelo teste de Bland-Altman.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 50 pacientes consecutivos: 34 (68%) mulheres e 16 (32%) homens, com idade entre 30 e 81 anos (média  $61,3 \pm 12,2$  anos). Dentre os participantes, 41 (82%) apresentavam pelo menos uma das seguintes condições

clínicas associadas: obesidade (64%), diabetes *mellitus* (52%), dislipidemia (62%) e outras tais como osteoartrite, depressão, insuficiência periférica venosa (50%). (Tabela 1)

Todos os participantes do estudo faziam uso de diurético tiazídico e inibidor do sistema renina angiotensina (IECA ou BRA) e 46 (92%) usavam antagonistas dos canais de cálcio. Betabloqueadores, espironolactona e furosemida representaram respectivamente 26 (52%), 23 (46%) e 9 (18%) das prescrições.

No Figura 1, estão os valores médios de PAS e PAD obtidos em cada método de medida de PA avaliado.

Ao analisarmos a relação entre o número de medicações e o valor obtido pela MAPA, obtivemos os seguintes grupos de pacientes hipertensos: 19 (38%) hipertensos resistentes (PA igual ou acima de 140/90 mmHg), 30 (60%) hipertensos resistentes controlados (PA abaixo de 140/90 mmHg) e 1 (2%) hipertensos refratários (PA igual ou acima de 140/90 mmHg em uso de cinco ou mais classes de anti-hipertensivos).

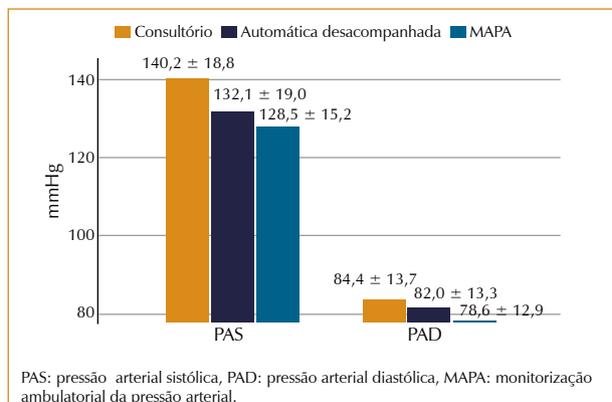
O EAB esteve presente em 29 (58%) dos pacientes que realizaram medidas da PA no consultório. A diferença média da PAS e PAD entre as medidas de consultórios e MAPA nos pacientes com o EAB foi de  $28,5 \pm 8,2$  mmHg e  $14,1 \pm 4,3$  mmHg, respectivamente.

Nos participantes em que foram realizadas medidas de PA automáticas desacompanhadas, o EAB esteve presente em apenas 9 (18%) pacientes. A diferença média da PAS e PAD

**Tabela 1.** Características clínicas basais dos participantes.

Características	N	% Em relação ao total de pacientes
Obesidade	32	64%
Grau I (IMC 30-34,9 kg/m <sup>2</sup> )	27	54%
Grau II (IMC 35-39,9 kg/m <sup>2</sup> )	5	10%
Grau III (IMC maior ou igual a 40 kg/m <sup>2</sup> )	0	-
*Sobrepeso (IMC 24,9-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	6	12%
Diabetes	26	52%
Dislipidemia	31	62%
Outros (Osteoartrite, Depressão, Insuficiência Venosa Periférica, etc.)	25	50%

Fonte 'IMC': Anjos LA. Índice de massa corporal (massa corporal.estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. Rev Saúde Pública [Internet]. 1992;26(6):431-6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101992000600009>



**Figura 1.** Valores médios de PAS e PAD medidas no consultório, automáticas desacompanhadas e à MAPA.

entre as medidas automáticas desacompanhadas da PA e as da MAPA nos pacientes com o EAB foi de  $24 \pm 2,44$  mmHg e  $14,4 \pm 4,3$  mmHg, respectivamente. (Tabela 2)

No sexo feminino, o EAB esteve presente em 24 (70%) pacientes quando foram comparados os valores de PA aferidos no consultório e aferidos pela MAPA e presente em 7 (20%) pacientes quando foram comparados os valores de PA aferidos desacompanhados e aferidos pela MAPA. Já no sexo masculino, o EAB esteve presente em 5 (31,2%) pacientes quando foram comparados os valores de PA aferidos no consultório versus aferidos pela MAPA e presente em 2 (12,5%) pacientes quando foram comparados os valores de PA aferidos de modo desacompanhados versus aferidos pela MAPA.

Para a análise de concordância entre os métodos de medida de PA foi realizado o Teste de Bland-Altman.

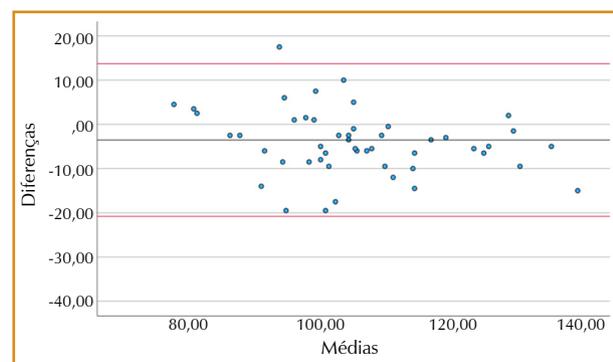
As análises da correlação entre todos os valores de PA pelo teste de Bland-Altman, nos métodos de medida da PA desacompanhada e no consultório estão apresentados nas Figuras 2 e 3.

No Figura 2, vemos a representação da distribuição das diferenças nas aferições de PA pela MAPA e pela medida desacompanhada. Já na Figura 3, vemos a representação da distribuição das diferenças nas aferições de PA pela MAPA e pela medida de consultório. É possível observar que os valores de PA média obtidos pela MAPA chegaram a diferenças superiores a 30 mmHg em relação aos obtidos pela medida de consultório. Por outro lado, essa diferença na medida desacompanhada não chegou a 20 mmHg. Além disso, a margem de diferença na concordância dos valores da MAPA com a medida desacompanhada e com a medida de consultório foi de, respectivamente, 35 mmHg e 50 mmHg.

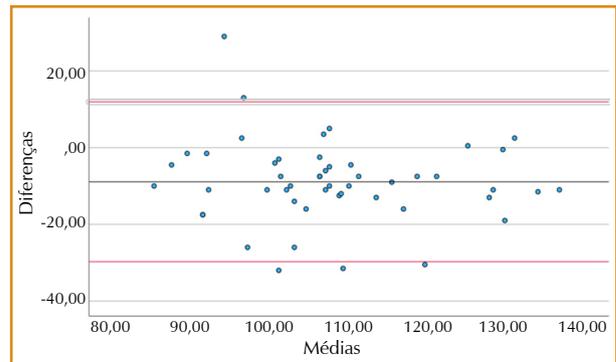
**Tabela 2.** Valores de médias da PAS e PAD expressas em mmHg conforme o sexo feminino ou masculino em cada modalidade de medida da PA.

	Sexo feminino	Sexo masculino	P
PAS consultório	144,5 ± 16,4	131,6 ± 19,1	<0,05
PAS desacompanhada	133 ± 19,7	130,3 ± 18,4	<0,05
PAS MAPA	129,8 ± 16,9	125,5 ± 11,2	<0,05
PAD consultório	86,3 ± 15,2	80,4 ± 9,7	<0,05
PAD desacompanhada	83,2 ± 13,4	79,5 ± 13,7	<0,05
PAD MAPA	78,5 ± 14,3	78,6 ± 10,2	<0,05

PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.



**Figura 2.** Análise de Bland-Altman obtida pela comparação das aferições de PA pela MAPA e pela medida desacompanhada.



**Figura 3.** Análise de Bland-Altman obtida pela comparação das aferições de PA pela MAPA e pela medida de consultório.

## DISCUSSÃO

A HR deve ser gerenciada em centros especializados com experiência e recursos para excluir hipertensão pseudo-resistente e causas secundárias de hipertensão.<sup>5</sup>

O EAB pode levar a diagnósticos incorretos ou ajustes terapêuticos inadequados.<sup>14</sup> Sendo assim, o método proposto no presente estudo pode fornecer uma solução eficaz para diferenciar entre HR verdadeira e pseudo-resistência causada pelo EAB. Isso é crucial para evitar intervenções desnecessárias e focar em terapias realmente eficazes. A adoção desse método na prática clínica pode representar um avanço significativo na personalização do tratamento hipertensivo, garantindo que os pacientes recebam o cuidado mais adequado baseado em medições precisas e consistentes da PA.

O EAB pela MAPA tem sido considerado significativo quando, empiricamente, é maior ou igual a 20 mmHg para a PA sistólica e/ou 10 mmHg para a PA diastólica.<sup>15,16</sup>

Estudo randomizado que comparou metas de controle pressórico (estudo SPRINT) utilizou protocolo de aferições da PA automáticas sem a presença do profissional da saúde. O ajuste nas doses dos anti-hipertensivos baseou-se na média de três medições da PA em visita ao consultório. Essas medidas foram feitas com a utilização de um sistema de medição automatizado (Modelo 907, Omron Healthcare).<sup>17</sup>

Neste contexto, nosso estudo avaliou um método de medida de PA automática e desacompanhada. Este método além de minimizar o EAB ofereceu uma alternativa mais acessível e menos onerosa à MAPA e à MRPA. A validação deste novo método pode ter implicações importantes para o diagnóstico de HR e outros tipos de hipertensão, especialmente, em ambientes de atenção primária. Ao oferecer uma solução eficaz e de baixo custo, este estudo contribuiu para melhorar a prática clínica e reduzir complicações associadas ao manejo inadequado da hipertensão.

Estudos anteriores, como o de Marui et al.,<sup>11</sup> mostraram que a MRPA pode ser uma alternativa viável à MAPA na confirmação diagnóstica da HR, devido ao seu menor custo e maior conforto para o paciente. No entanto, o presente estudo contribuiu, nesse contexto, ao propor um método que não apenas reduz o achado falso-positivo de EAB, mas melhora a precisão diagnóstica e o manejo clínico. Além disso, não apresenta as limitações associadas à MRPA como as dificuldades técnicas de execução das medidas pelo paciente.

Este estudo mostrou que a obesidade foi a condição clínica mais prevalente, acometendo em 32 (64%) dos participantes do estudo.

O grupo que apresentou maior prevalência de hipertensos resistentes foi aquele com HR controlada que representou 30 (60%) da nossa casuística.

As classes de anti-hipertensivos mais utilizadas nos hipertensos resistentes em seguimento foram os diuréticos tiazídicos e IECA ou BRA, tendo sido encontrados em 100% das prescrições.

Ressaltamos que a média das aferições da PA automáticas e desacompanhadas representou um valor inferior ao obtido nas medidas de consultório e superior às obtidas pela MAPA, mostrando um menor EAB. Neste sentido, a medida da PA automática desacompanhada minimizou a presença do EAB em 20 (40%) dos pacientes quando comparada à medida de consultório.

A medida da PA automática desacompanhada demonstrou melhor correlação com os valores de PA obtidos pela MAPA ao se observar a análise de Bland-Altman.

Ao se comparar o sexo feminino com o masculino, as mulheres tiveram valores superiores de média de PAS e PAD nas três modalidades de medida (consultório, MAPA e desacompanhada/sem profissional de saúde). Além disso, apresentaram prevalência de EAB de consultório muito superior ao sexo masculino. Por conseguinte, representou o grupo que

mais se beneficiou da medida automática desacompanhada com queda expressiva na prevalência de EAB.

Este estudo, na nossa opinião, oferece uma contribuição significativa no campo da HR ao propor que a medida automática da PA desacompanhada minimize o diagnóstico falso-positivo de EAB, uma complicação frequentemente encontrada no manuseio dos pacientes hipertensos.

## CONCLUSÕES

A medida da PA automática desacompanhada de profissional de saúde minimizou a presença do EAB em 40% dos pacientes quando comparada às medidas de consultório. Este estudo descortina que esse tipo de abordagem pode se tornar um procedimento de rotina nas avaliações dos pacientes hipertensos, propiciando melhor acompanhamento clínico e terapêutico.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ, pelo incentivo financeiro à pesquisa (Bolsa PIBIC - CNPQ 2023/2024); aos pacientes, pela disponibilidade em participarem do projeto, fornecendo seus dados de prontuário e possibilitando a realização das medidas necessárias; e à Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), por proporcionar um ambiente propício ao desenvolvimento da ciência dentro da Universidade.

## REFERÊNCIAS

- Daugherty SL, David Powers J, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018912>.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb Cheryl R, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-90. <https://doi.org/10.1161/hyp.000000000000084>.
- Carey RM, Sakuha S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. *Hypertension*. 2019;73:424-31. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12191>.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
- Yugar-Toledo JC, Moreno H Jr, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Brazilian Position Statement on Resistant Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):576-96. doi: 10.36660/abc.20200198.
- Lane D, Lawson A, Burns A, Azizi M, Burnier M, Jones DJL, et al. Nonadherence in hypertension: how to develop and implement chemical adherence testing. *Hypertension*. 2022;79(1):12-23. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17596>.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactona versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
- Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension Practice Guidelines for Office and Out-Of-Office Blood Pressure Measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843.
- Marui FRRH, Bombig MTN, Francisco Y, Thalenberg JM, Fonseca FAH, de Souza D, et al. Avaliação da hipertensão arterial resistente pela monitorização residencial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):536-40. doi:10.1590/s0066-782x2010005000120.
- Muxfeldt ES, Barros CS, Viegas BB, Carlos FO, Salles GF. Is Home Blood Pressure Monitoring Useful in the Management of Patients with Resistant Hypertension? *Am J Hypertens*. 2015;28(2):190-9. doi: 10.1093/ajh/hpu145.
- Pioli MR, Ritter AM, de Faria AP, Modolo R. White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:73-79. doi: 10.2147/IBPC.S152761.
- Nobre F, Mion Jr D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT et al. 6a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4a Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5 supl 1):1-29.
- Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Relationship between Office Isolated Systolic or Diastolic Hypertension and White-Coat Hypertension Across the Age Spectrum: A Home Blood Pressure Study. *J Hypertens*. 2020;38(4):663-70. doi: 10.1097/HJH.0000000000002320.
- Feitosa ADM, Amodeo C, Mion Júnior D, Nobre F, Mota-Gomes MA, Veiga Jardim PC, et al. Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório – 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(4):e20240113. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240113>.
- SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/nejmoa1511939.

# HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E HIPERTENSÃO ARTERIAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

## PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND HYPERTENSION: A NARRATIVE REVIEW

Eduardo Luis Cukierkorn<sup>1</sup> , Rodrigo Bezerra<sup>2</sup> , Wilson Nadruz<sup>1</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** O hiperparatireoidismo primário (HPP) é uma endocrinopatia relativamente comum, tradicionalmente associada à hipercalcemia e a complicações ósseas e renais. No entanto, evidências recentes sugerem uma possível associação entre o HPP e maior risco cardiovascular, especialmente hipertensão arterial sistêmica (HAS). **Objetivo:** Esta revisão narrativa teve como objetivo reunir e discutir criticamente as evidências atuais sobre a relação entre HPP e HAS, abordando dados epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos, implicações clínicas e o impacto potencial da paratireoidectomia sobre os níveis pressóricos. **Métodos:** Foi realizada uma busca abrangente na literatura por estudos observacionais, ensaios clínicos e revisões que explorassem a associação entre HPP e HAS, incluindo investigações sobre fenótipos não clássicos como o HPP normocalcêmico. **Resultados:** Estudos observacionais indicam alta prevalência de HAS (40–65%) em pacientes com HPP, mesmo após ajuste para fatores de risco tradicionais. Indivíduos hipertensos também parecem apresentar maior risco de desenvolver HPP, possivelmente por vias fisiopatológicas comuns ou maior vigilância clínica. Os mecanismos propostos para a elevação da pressão incluem ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, disfunção vascular e endotelial, e aumento da sensibilidade a vasopressores. O HPP também se associa a um perfil cardiometabólico adverso, incluindo resistência insulínica, dislipidemia e síndrome metabólica mesmo na ausência de hipercalcemia. Embora alguns estudos relatem redução pressórica após paratireoidectomia, os resultados são heterogêneos. **Conclusão:** O HPP está frequentemente associado à HAS e a alterações cardiometabólicas. Embora a causalidade ainda não esteja estabelecida, a suspeita clínica deve ser considerada, especialmente em pacientes hipertensos com hipercalcemia ou hipofosfatemia inexplicadas. São necessários estudos prospectivos para elucidar os mecanismos envolvidos e as implicações terapêuticas.

**Descritores:** Hipertensão; Hiperparatireoidismo Primário; Revisão.

### ABSTRACT

**Background:** Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder traditionally associated with hypercalcemia and skeletal or renal complications. However, emerging evidence suggests a potential link between PHPT and increased cardiovascular risk, particularly hypertension (HTN). **Objective:** This narrative review aimed to synthesize current evidence regarding the association between PHPT and HTN, exploring epidemiological trends, pathophysiological mechanisms, clinical implications, and the potential impact of parathyroidectomy on blood pressure control. **Methods:** A comprehensive literature search was conducted to identify observational studies, clinical trials, and reviews evaluating the relationship between PHPT and HTN, including studies on normocalcemic and nonclassical phenotypes of PHPT. **Results:** Epidemiological data show a high prevalence of HTN (40–65%) among patients with PHPT, even after adjusting for traditional risk factors. Observational studies suggest that individuals with hypertension may have an increased risk of developing PHPT, possibly due to shared pathophysiological pathways or enhanced clinical surveillance. Proposed mechanisms linking PHPT to elevated blood pressure include activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, vascular dysfunction, endothelial impairment, and increased sensitivity to vasopressors. Additionally, PHPT has been associated with an adverse cardiometabolic profile, including insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome even in normocalcemic individuals. Although some studies report reductions in blood pressure after parathyroidectomy, the findings are inconsistent, and benefits may be limited to specific subgroups. **Conclusion:** PHPT is frequently associated with HTN and adverse cardiometabolic outcomes. While causality remains uncertain, clinical vigilance is warranted, especially in hypertensive patients with unexplained hypercalcemia or low phosphate. Further prospective studies are needed to clarify causal pathways and therapeutic implications.

**Keywords:** Hypertension; Primary Hyperparathyroidism; Review.

1. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade de Pernambuco. Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Recife, PE, Brasil.

Correspondência: Wilson Nadruz Junior. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas Cidade Universitária "Zeferino Vaz". CEP: 13081-970. Campinas, SP, Brasil. wilnj@fcm.unicamp.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2025320254-8>

## INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPP) é uma condição endócrina relativamente comum, cuja apresentação clínica tem se modificado nas últimas décadas. Com a introdução da dosagem rotineira de cálcio sérico em exames laboratoriais ambulatoriais a partir da década de 1970, a maioria dos casos passou a ser diagnosticada na fase assintomática ou oligossintomática.<sup>1</sup> Ainda assim, o HPP permanece subdiagnosticado e frequentemente subtratado, especialmente nos casos com manifestações bioquímicas discretas.<sup>2</sup>

Paralelamente, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa um dos principais fatores de risco modificáveis para mortalidade cardiovascular, com alta prevalência mundial.<sup>3,4</sup> Nas últimas décadas, a literatura tem apontado uma possível associação entre o HPP e a HAS,<sup>5,6</sup> sugerida por observações clínicas e estudos epidemiológicos. Assim, hipotetiza-se que o excesso de paratormônio (PTH), bem como a hipercalcemia, possam exercer influência direta sobre a regulação da pressão arterial por meio de mecanismos hemodinâmicos, renais e endoteliais.<sup>7</sup>

No entanto, a natureza dessa associação ainda é controversa. Não está claro se o HPP atua como fator causal da HAS, se ambas as condições compartilham fatores de risco comuns ou se a associação é apenas um achado incidental. A incerteza se intensifica em fenótipos não clássicos do HPP, como o normocalcêmico e o normohormonal, para os quais há escassez de estudos específicos.

Esta revisão narrativa tem como objetivo reunir e discutir criticamente as evidências mais recentes sobre a relação entre o HPP e a HAS, incluindo dados epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos propostos, implicações clínicas e o papel potencial da paratireoidectomia na modulação da pressão arterial.

## EPIDEMIOLOGIA DO HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

O HPP é a principal causa de hipercalcemia na população geral,<sup>2</sup> sendo a terceira doença endócrina mais comum nos Estados Unidos e na Europa, atrás apenas do diabetes mellitus e das disfunções tireoidianas.<sup>1</sup> Estima-se uma incidência de aproximadamente 28 casos por 100.000 habitantes ao ano, com prevalência variando entre 0,1% e 1,0%, a depender da população e dos critérios diagnósticos utilizados.<sup>2</sup>

Essas estimativas, no entanto, apresentam variações regionais importantes, sendo mais precisas nos países com maior acesso a rastreamento laboratorial, como Estados Unidos e Europa.<sup>1</sup> No Brasil, um estudo transversal realizado em dois centros de referência em endocrinologia em Recife (PE), envolvendo 4.207 pacientes, encontrou uma prevalência de 7,8 casos por 1.000 habitantes.<sup>1</sup>

Dados de um estudo populacional realizado por Yeh et al., entre 1995 e 2010, mostraram crescimento significativo na prevalência ajustada por idade: de 76,3 para 232,7 casos por 100.000 mulheres e de 29,5 para 85,2 por 100.000 homens. O pico de prevalência foi observado em mulheres entre 70 e 79 anos (492,9/100.000) e em homens acima de 80 anos (241,1/100.000). A incidência variou de 36,3 a 120,2 casos por 100.000 mulheres e de 13,4 a 35,6 por 100.000 homens,

com médias respectivas de 65,5 e 24,7.<sup>8</sup> Esses achados reforçam a maior frequência de HPP em idosos e no sexo feminino, conforme apontado em outros estudos.<sup>1,9,10</sup>

Outro levantamento, realizado a partir de 2,7 milhões de registros médicos eletrônicos da *Cleveland Clinic Foundation*, identificou uma prevalência de 43% de HPP entre pacientes com hipercalcemia.<sup>11</sup> Apesar da maior detecção do HPP em sua forma assintomática após a introdução da dosagem de cálcio sérico ambulatorial, o subdiagnóstico persiste.

Um estudo conduzido por Lorenz et al. demonstrou que cerca de 33,3% dos pacientes com hipercalcemia e alta probabilidade de HPP não receberam o diagnóstico adequado.<sup>2</sup> Tal omissão resulta em atraso médio de até três anos no diagnóstico, menor taxa de paratireoidectomia, único tratamento curativo, e maior frequência de complicações como HAS e osteoporose.

## Prevalência de Hipertensão Arterial em Pacientes com Hiperparatireoidismo Primário

Estudos observacionais relatam prevalência de HAS entre 40% e 65% em pacientes com HPP.<sup>12,13</sup> Mesmo após ajustar para fatores de risco clássicos diabetes mellitus, obesidade, doença renal crônica, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana a prevalência de HAS se mantém elevada, variando entre 47% e 63%.<sup>14</sup>

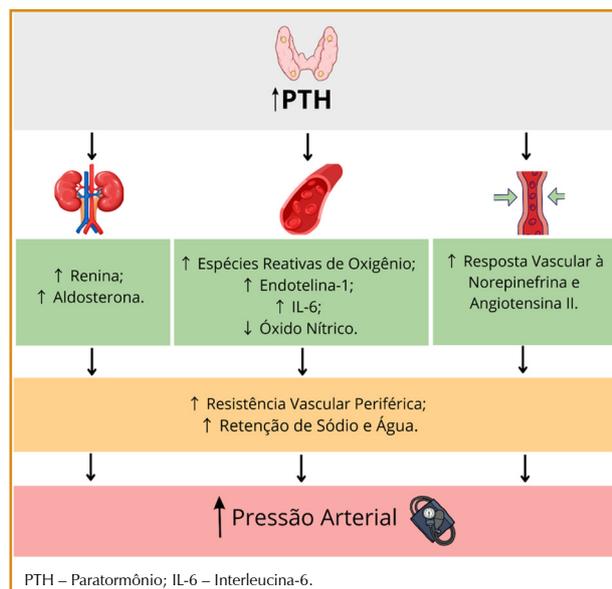
Contudo, a associação causal entre HPP e HAS ainda é controversa. Tal achado pode refletir uma coincidência estatística, uma consequência pleiotrópica do PTH ou da hipercalcemia crônica, ou uma influência indireta por meio de comorbidades intermediárias. A incerteza é ainda mais acentuada nos fenótipos não clássicos de HPP, como o normocalcêmico e o normohormonal, cuja caracterização clínica permanece limitada e pouco estudada.

Fisher et al.,<sup>15</sup> hipotetiza que o PTH exerça maior influência sobre a modulação pressórica em indivíduos previamente hipertensos, com menor relevância para a ocorrência da HAS de etiologia secundária. Esse achado levanta a possibilidade de que a ação do PTH possa intensificar mecanismos fisiopatológicos já ativados em indivíduos com HAS estabelecida.

Estudos observacionais indicam maior risco de HPP em indivíduos previamente hipertensos,<sup>10</sup> o que pode refletir tanto uma associação causal quanto o efeito de um diagnóstico mais intensivo em populações com maior vigilância clínica. Assim, aventa-se a possibilidade de uma relação bidirecional entre ambas as patologias.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS: COMO O PTH PODE INFLUENCIAR A PRESSÃO ARTERIAL

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a maior prevalência de HAS em indivíduos com HPP. Três principais vias fisiopatológicas são sugeridas: (a) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), (b) alterações morfofuncionais na parede vascular e (c) aumento da sensibilidade vascular a hormônios vasopressores.<sup>5,12,16</sup> A Figura 1 apresenta de forma integrada esses mecanismos fisiopatológicos.



**Figura 1.** Mecanismos Fisiopatológicos da Hipertensão no Hiperparatireoidismo Primário.

### Ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

A hipercalcemia crônica pode ativar o receptor sensor de cálcio (CaSR) nas células justaglomerulares, levando ao aumento da secreção de renina e ativação subsequente do SRAA. Além disso, o PTH pode estimular diretamente a zona glomerulosa do córtex adrenal, aumentando a produção de aldosterona. Também foi descrito um aumento da resposta pressórica à angiotensina II em pacientes com HPP, sugerindo sensibilização do eixo.<sup>14,17,18</sup>

### Disfunção Vascular e Endotelial

Em modelos *in vitro*, o PTH apresenta efeito vasodilatador sobre a musculatura lisa vascular, possivelmente mediado pela ativação da via do AMPC, que inibe canais de cálcio tipo L.<sup>15,18</sup> No entanto, estudos *in vivo* mostram resultados paradoxais, como elevação da pressão arterial em indivíduos saudáveis após infusão intravenosa de PTH, e aumento da reatividade à norepinefrina em pacientes com HPP e HAS.<sup>15</sup>

No endotélio, embora existam dados sugerindo que o PTH possa estimular a produção de óxido nítrico via ativação das vias PKA e PKC e da eNOS,<sup>18</sup> a maioria dos estudos aponta para um papel prejudicial do PTH na função endotelial. O PTH promove o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), endotelina-1 e interleucina-6 (IL-6), o que pode levar à disfunção endotelial, redução da complacência arterial e aumento da resistência vascular periférica.<sup>13-15</sup>

### Aumento da Sensibilidade Vascular a Hormônios Vasopressores

Além das alterações estruturais e funcionais vasculares, estudos sugerem que o PTH também pode aumentar a sensibilidade vascular a hormônios vasopressores, como norepinefrina e angiotensina II. Essa hipersensibilidade pode resultar de alterações nos receptores adrenérgicos e do sistema renina-angiotensina, além da disfunção endotelial induzida

pelo próprio PTH. Esses mecanismos contribuem para uma resposta pressórica exacerbada a estímulos fisiológicos ou farmacológicos, favorecendo o desenvolvimento e a manutenção da HAS em pacientes com HPP.<sup>15,18</sup>

## IMPACTO CARDIOMETABÓLICO E MORTALIDADE ASSOCIADA AO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Embora tradicionalmente considerado uma condição benigna, o HPP tem sido progressivamente associado a maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Estudos observacionais demonstram que pacientes com HPP apresentam prevalência aumentada de diversos fatores de risco cardiometabólico quando comparados à população geral.<sup>12,19,20</sup>

Entre os achados mais consistentes, destaca-se a maior frequência de diabetes *mellitus*, dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica e doença arterial coronariana em indivíduos com HPP.<sup>12,14,15,21</sup> Essa agregação de fatores de risco pode contribuir para a elevação da mortalidade por causas cardiovasculares, conforme observado em estudos de coorte conduzidos na Escandinávia e nos Estados Unidos.<sup>2,16</sup>

O aumento da resistência insulínica em pacientes com HPP é outro achado frequentemente relatado. Mecanismos propostos incluem redução da sensibilidade insulínica e menor supressão da gliconeogênese hepática, ambos induzidos pela hipercalcemia. Além disso, o PTH pode atuar diretamente no fígado, promovendo maior produção de glicose e reduzindo sua captação periférica, o que favorece o desenvolvimento de intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>16,18</sup>

Esses achados são reforçados por revisões sistemáticas e estudos transversais que demonstraram maior prevalência de síndrome metabólica em indivíduos com HPP, inclusive na forma normocalcêmica.<sup>17,19</sup> Esses dados sugerem que o impacto metabólico do HPP independe, ao menos em parte, dos níveis séricos de cálcio.

## EVIDÊNCIAS POPULACIONAIS SOBRE A ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Apesar da plausibilidade biológica e da elevada prevalência de HAS entre pacientes com HPP, o número de estudos populacionais que investigam diretamente essa associação ainda é limitado, e os resultados disponíveis são heterogêneos.

Em um dos maiores estudos observacionais disponíveis, Kalla et al. analisaram dados do banco *National Inpatient Sample* dos Estados Unidos, entre 2009 e 2010, incluindo mais de 37.000 pacientes com HPP. Os autores encontraram maior prevalência de HAS (63% vs. 39%,  $p < 0,0001$ ) entre pacientes com HPP em comparação com controles sem o diagnóstico. Além disso, observaram maior frequência de diabetes, dislipidemia, obesidade, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana entre os pacientes com HPP, mesmo após ajustes para idade e sexo.<sup>9</sup>

Yagi et al., em um estudo retrospectivo japonês com 114 pacientes, também identificaram associação entre HPP e elevação da pressão arterial. Pacientes com HPP apresentaram níveis mais elevados de pressão sistólica ( $136,7 \pm 20,4$  mmHg vs.

126,3 ± 14,6 mmHg,  $p < 0,01$ ) e maior prevalência de dislipidemia, além de concentrações séricas significativamente mais altas de PTH e cálcio corrigido.<sup>22</sup> Entretanto, a análise multivariada foi limitada pela forte correlação entre cálcio e PTH, impedindo a avaliação isolada de seus efeitos sobre a pressão arterial.

No Reino Unido, uma coorte retrospectiva avaliando 160 pacientes com HPP diagnosticados entre 2011 e 2016 identificou apenas a idade no momento do diagnóstico como fator preditor independente de HAS associada (OR 10,9;  $p = 0,001$ ).<sup>23</sup>

Em estudo prospectivo conduzido no contexto do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), foram analisados dados de 6.814 adultos entre 45 e 84 anos sem doença cardiovascular estabelecida. Durante o acompanhamento, 41% dos participantes desenvolveram HAS. Níveis elevados de PTH (>65 pg/mL) foram associados a maior risco de HAS incidente (HR 1,27; IC95%: 1,01–1,59), independentemente dos níveis de 25-hidroxivitamina D e de outras covariáveis clínicas.<sup>24</sup>

Mais recentemente, uma análise retrospectiva da rede TriNetX avaliou 20.176 pacientes com hipercalcemia associada a PTH >50 pg/mL — perfil compatível com alta probabilidade de HPP — e encontrou razão de risco de 1,85 (IC95%: 1,78–1,93;  $p < 0,001$ ) para HAS entre os pacientes com HPP, em comparação com controles sem o distúrbio.<sup>2</sup>

Apesar da consistência de alguns achados, esses estudos apresentam limitações importantes, incluindo heterogeneidade metodológica, uso de dados administrativos, ausência de confirmação bioquímica em parte das amostras e variações na definição de HAS e de HPP. Além disso, fatores como subdiagnóstico, uso de diferentes intervalos de referência laboratoriais e ausência de dados sobre vitamina D e função renal em algumas coortes contribuem para a dificuldade de interpretação comparativa entre estudos.

Ainda assim, o conjunto das evidências disponíveis reforça a hipótese de que o HPP esteja associado a maior prevalência de HAS e a um perfil de maior risco cardiovascular sobretudo em populações mais idosas e com múltiplas comorbidades.

## PARATIREOIDECTOMIA E EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A paratireoidectomia é o único tratamento curativo disponível para o HPP e tem se mostrado eficaz na normalização dos níveis séricos de cálcio e PTH. No entanto, seus efeitos sobre a pressão arterial permanecem controversos, com estudos relatando resultados divergentes quanto à melhora dos parâmetros hemodinâmicos após a cirurgia.

Algumas investigações observaram redução significativa da pressão arterial sistólica e/ou diastólica após a paratireoidectomia, especialmente em pacientes com HAS pré-existente.<sup>25,26</sup> Em uma análise de coorte conduzida por Heyliger et al., por exemplo, houve redução média de 10 mmHg na pressão arterial sistólica após seis meses de cirurgia, sendo o efeito mais pronunciado entre pacientes hipertensos e com PTH mais elevado à admissão.<sup>25</sup>

Em contraste, outros estudos não demonstraram alterações clinicamente significativas nos níveis pressóricos após a cirurgia, mesmo em pacientes com HAS prévia. Essa ausência de

efeito pode ser atribuída a múltiplos fatores, como tempo de seguimento insuficiente, uso concomitante de medicamentos anti-hipertensivos, variações na técnica cirúrgica e heterogeneidade dos critérios diagnósticos de HPP.<sup>27,28</sup>

Uma hipótese frequentemente levantada é de que os benefícios cardiovasculares da paratireoidectomia, incluindo a melhora da pressão arterial, possam ser observados apenas após longo prazo, em função da reversão gradual da disfunção endotelial e do remodelamento vascular. Alguns autores também sugerem que a cirurgia pode melhorar a responsividade à terapia anti-hipertensiva, ainda que não normalize a pressão de forma isolada.<sup>29</sup>

Dessa forma, embora não se possa afirmar que a paratireoidectomia tenha efeito anti-hipertensivo direto e universal, é razoável considerar seu impacto potencial na redução da pressão arterial em subgrupos específicos, principalmente na presença de HAS mal controlada, PTH muito elevado ou marcadores de comprometimento cardiovascular.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

O HPP, mesmo em suas formas assintomáticas ou normocalcêmicas, está consistentemente associado a maior prevalência de HAS e a um perfil cardiometabólico de risco elevado. Embora a causalidade entre HPP e HAS ainda não esteja plenamente estabelecida, os achados fisiopatológicos, epidemiológicos e populacionais sugerem que o excesso de PTH pode influenciar negativamente a regulação da pressão arterial por meio de múltiplos mecanismos, incluindo ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, disfunção endotelial e aumento da sensibilidade vascular a vasopressores.

A paratireoidectomia, embora reconhecidamente eficaz para a correção das alterações bioquímicas do HPP, apresenta efeitos variáveis sobre os níveis pressóricos. Os benefícios parecem mais evidentes em subgrupos específicos — como pacientes com HAS previamente diagnosticada, PTH significativamente elevado ou evidências de disfunção endotelial — e podem envolver também melhora da responsividade ao tratamento anti-hipertensivo. Além disso, a cirurgia tem sido associada à redução de marcadores inflamatórios e metabólicos, o que sugere impacto cardiovascular mais amplo.

Ainda são necessários estudos prospectivos, bem delineados, com avaliação longitudinal da função vascular, variáveis hemodinâmicas e resposta terapêutica à paratireoidectomia, especialmente em populações com HPP não clássico. A padronização na definição dos fenótipos de HPP, bem como o controle de variáveis confundidoras como função renal e níveis de vitamina D, são essenciais para elucidar essa relação.

Enquanto isso, a possibilidade de associação entre HPP e HAS deve ser considerada na prática clínica. A investigação de HPP deve ser cogitada em pacientes hipertensos com hipercalcemia, hipofosfatemia ou osteopatia não explicada, sobretudo em mulheres na pós-menopausa. O reconhecimento precoce e o tratamento adequado do HPP podem representar uma oportunidade não apenas para prevenir suas complicações clássicas, mas também para mitigar o risco cardiovascular associado.

## REFERÊNCIAS

1. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:69–74.
2. Lorenz FJ, Beauchamp-Perez F, Manni A, Chung T, Goldenberg D, Goyal N, et al. Analysis of Time to Diagnosis and Outcomes Among Adults With Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2248332.
3. Nadruz W, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Widening racial differences in risks for coronary heart disease. *Circulation*. 2018;137(11):1195–7.
4. Nadruz W, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Racial Disparities in Risks of Stroke. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2089–90.
5. Schiff H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *Int J Endocrinol*. 2011;2011:974647.
6. Letizia C, Ferrari P, Costesa D, Caliumi C, Cianci R, Cerci S, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBp) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens*. 2005;19(11):901–6.
7. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293–2314.
8. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122–9.
9. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2017;15;227:335–7.
10. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Kronenberg H, Taylor EN. Hypertension, antihypertensive medications, and risk of incident primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2396–404.
11. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013;154(6):1232–8.
12. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: A narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):R297–308.
13. Concistrè A, Grillo A, la Torre G, Carretta R, Fabris B, Petramala L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring-derived short-term blood pressure variability in primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2018;60(1):129–37.
14. de Silva T, Cosentino G, Ganji S, Riera-Gonzalez A, Hsia DS, et al. Endocrine Causes of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(11):97
15. Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg*. 2020;9:142–149.
16. Nelson JA, Alsayed M, Milas M. The role of parathyroidectomy in treating hypertension and other cardiac manifestations of primary hyperparathyroidism. *Gland Surg*. 2020;9:136–41.
17. Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic syndrome in parathyroid diseases. *Front Horm Res*. 2018;49:67–84.
18. Tournis S, Makris K, Cavalier E, Trovas G. Cardiovascular Risk in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Curr Pharm Des*. 2020;26:5628–36.
19. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(9):841–6.
20. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM, Karatas S, Kuzu I, Dogan Cakir S, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J*. 2016;63(2):111–8.
21. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol*. 2011;75:169–76.
22. Yagi S, Aihara KI, Kondo T, Endo I, Hotchi J, Ise T, et al. High serum parathyroid hormone and calcium are risk factors for hypertension in Japanese patients. *Endocr J*. 2014;61(7):727–33.
23. Pappachan JM, Elnaggar MN, Sodi R, Jbeili K, Smith PR, Lahart IM, et al. Primary hyperparathyroidism: findings from the retrospective evaluation of cases over a 6-year period from a regional UK centre. *Endocrine*. 2018;62(1):174–81.
24. van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, de Boer IH, Siscovick DS, Hoofnagle AN, et al. Association of 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone With Incident Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1214–22.
25. Heyliger A, Tangpricha V, Weber CJ. Racial and gender differences in cardiovascular risk factors and response to parathyroidectomy. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:228–232.
26. Broulik PD, Broulikova A, Adamek S, Libanský P, Tvrdoň J, et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2011;2011:309068.
27. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3223–32.
28. Rydberg E, Birgander M, Bondeson AG, Bondeson L, Willenheimer R, et al. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiol*. 2010;142(1):15–21.
29. Melck AL, Armstrong MJ, Stang MT, Carty SE, Yip L. Medication discontinuation after curative surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2010;148:1113–8.