

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

ARTIGOS DE REVISÃO

Recomendações para contracepção em mulheres hipertensas

Terapia de reposição hormonal na mulher hipertensa

Emergências Hipertensivas na Gravidez

ARTIGOS ORIGINAIS

Correlação entre o índice de massa ventricular esquerda e a função endotelial em pacientes hipertensos

Associação entre cintura abdominal e periodontite em indivíduos hipertensos

Avaliação da massa ventricular esquerda em hipertensos com tolerância à glicose diminuída

CASOS CLÍNICOS

Alisquireno: uma nova opção terapêutica na Cardiomiopatia Hipertrofica

Hiperaldosteronismo primário: é possível sucesso com o tratamento clínico?

LITERATURA ATUAL

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em crianças e adolescentes: atingindo a maioria?

EXFORGEHCT[®]
valsartana+anlodipino+hidroclorotiazida

PRIMEIRA E ÚNICA COMBINAÇÃO TRIPLA

EM COMPRIMIDO ÚNICO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

até
50%
desconto

VS[™]
vale mais saúde



Diferentes opções de doses para melhor flexibilidade no tratamento:

160 mg / 25 mg / 5 mg

160 mg / 12,5 mg / 5 mg

320 mg / 25 mg / 10 mg

160 mg / 12,5 mg / 10 mg

160 mg / 25 mg / 10 mg

VALSARTANA

HIROCLOROTIAZIDA

ANLODIPINO

TRIPLA COMBINAÇÃO
SINÉRGICA!



• EFEITO COMPENSATÓRIO DO EDEMA PELO ANLODIPINO!

• COMPENSAÇÃO DA ATIVAÇÃO DO SRA PELO HCT!

Contraindicações: hipersensibilidade a qualquer componente do Exforge HCT[™] ou derivados de sulfonamida; gravidez; anúria; uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. **Interação medicamentosa:** O uso concomitante com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno podem aumentar a incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal. É recomendada a monitorização da pressão arterial, função renal e eletrólitos quando houver uso concomitante com estes medicamentos.

EXFORGE HCT[™] valsartana + hidroclorotiazida + besilato de anlodipino

Forma Farmacéutica e apresentações: comprimidos revestidos de 160/12,5/5 mg, 160/12,5/10 mg, 160/25/5 mg, 160/25/10 mg ou 320/25/10 mg. Embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos. Indicação/posologia: tratamento da hipertensão essencial. A combinação fixa não é indicada como terapia inicial da hipertensão. Um comprimido de Exforge HCT[™] 160/12,5/5 mg ou Exforge HCT[™] 160/12,5/10 mg ou Exforge HCT[™] 320/25/10 mg ou Exforge HCT[™] 160/25/5 mg ao dia. Contraindicações: hipersensibilidade a qualquer componente do Exforge HCT[™] ou derivados de sulfonamida; gravidez; anúria; uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. Advertência / Precauções: • Evitar o uso em mulheres que planejam engravidar e que estão amamentando. • Risco de hipotensão em pacientes com depleção de sódio e/ou volume. • Deve-se ter cautela quando administrar Exforge HCT[™] a pacientes com comprometimento renal ou lúpus eritematoso sistêmico. • Como com outros diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida pode causar hipocalcemia, a qual pode favorecer o desenvolvimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos. • Deve-se ter cautela em pacientes com hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia ou hiperuricemia sintomática. • Não há dados disponíveis em pacientes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral, estenose em rim único ou após transplante renal recente. • Alteração no balanço eletrolítico sérico (monitoramento recomendado), na tolerância à glicose e nas concentrações séricas de colesterol, triglicérides e ácido úrico. • Não recomendado em pacientes abaixo de 18 anos de idade. • Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência hepática ou distúrbios biliares obstrutivos. • Cautela em pacientes que apresentaram agioidema com Exforge HCT[™] ou com histórico de angioedema com outros fármacos. Descontinuar imediatamente Exforge HCT[™] e não readministrar-lo. • Cautela em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca crônica grave ou outras condições com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pode ocorrer comprometimento da função renal. • Cautela em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Agravamento da angina e infarto agudo do miocárdio podem ocorrer após o início ou aumento da dose de anlodipino, particularmente em pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva grave. • Assim como todos os outros vasodilatadores, cuidado especial em pacientes que sofrem de estenose mitral ou aórtica e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. • Glaucoma agudo de ângulo fechado. • Cautela em pacientes com alergia ou asma. • Evitar uso concomitante com alisquireno em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min). • É necessária precaução na co-administração de Exforge HCT[™] com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno. Gravidez: contraindicado. Lactação: não recomendado. Interações: • O uso concomitante com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno pode aumentar a incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal. É recomendada a monitorização da pressão arterial, função renal e eletrólitos quando houver uso concomitante com estes medicamentos. • Monitoramento é necessário quando usado concomitantemente com lítio. • Cautela quando usado concomitantemente com medicamento fármacos que podem aumentar os níveis de potássio. Monitoramento das concentrações séricas de potássio é recomendado. • Monitoramento das concentrações séricas de potássio quando usado com relaxantes musculares (ex.: derivados cumarínicos). • Cautela se combinado com outros anti-hipertensivos. • Cautela com fármacos que causam hipocalcemia (ex.: corticosteróides, ACTH, anfotericina, penicilina G, carbenoxolona, antiarrítmicos). • O tratamento concomitante com AINEs, incluindo inibidores da Cox-2, pode diminuir os efeitos anti-hipertensivos. Monitoramento da função renal com AINEs e inibidores da Cox-2. • A dose máxima de sinvastatina 20 mg quando co-administrada com anlodipino. • A dose limite de sinvastatina é de 20 mg quando co-administrada com anlodipino. • Cautela no uso concomitante de anlodipino com inibidores da CYP3A4 (por ex.: cetozonazol, itraconazol e ritonavir), pois pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas de anlodipino. • Cautela no uso concomitante de anlodipino e inibidores da CYP3A4. Monitoramento dos efeitos clínicos é recomendado. • A co-administração com inibidores do transportador de captação (rifampicina e ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica a valsartana. • Alteração do balanço eletrolítico com glicosídeos digitálicos. • Cautela com insulina e agentes antidiabéticos orais. • Cautela com resinas de troca aniônica, alopurinol, amantadina, diazóxido, medicamentos citotóxicos, agentes anticolinérgicos, vitamina D, sais de cálcio, ciclosporina, metildopa, amins pressóricas (por ex.: noradrenalina), barbitúricos, narcóticos e álcool. Reações adversas: anlodipino: reações adversas comuns e raras: sonolência, cefaleias, tonturas, palpitações, rubor, dor abdominal, náuseas, edema, fadiga, insônia, alterações de humor incluindo ansiedade, tremor, hipostesia, disgeusia, parestesia, síncope, alteração visual, diplopia, zumbido, hipotensão, dispnéia, rinite, vômitos, dispnéia, boca seca, constipação, diarreia, alopecia, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, purpura, descoloração da pele, fotossensibilidade, dor nas costas, espasmo muscular, mialgia, artralgia, distúrbios urinários, noctúria, polaciúria, ginecomastia, disfunção erétil, astenia, dor, mal-estar, dor no peito, perda de peso, aumento de peso. Reações adversas muito raras: hiperglicemia, hipertonia, taquicardia ventricular, gastrite, tosse, hiperplasia gengival, icterícia, urticária. Reações adversas muito raras, mas potencialmente grave: trombocitopenia, leucocitopenia, reações alérgicas, neuropatia periférica, arritmia, bradicardia, fibrilação atrial, infarto do miocárdio, vasculite, pancreatite, hepatite, angioedema, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase). valsartana: reações adversas raras: vertigem, tosse, dor abdominal, fadiga. Frequência desconhecida: erupção cutânea, prurido, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, hipercalemia, elevação dos valores de função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica, mialgia, aumento da creatinina sérica. Frequência desconhecida, mas potencialmente grave: hipersensibilidade incluindo doença do sono, vasculite, angioedema, disfunção e insuficiência renal, trombocitopenia, neuropatia. Reações também observadas durante os ensaios clínicos, independentemente da sua associação causal com medicamento ou medicamento em estudo: artralgia, astenia, dor nas costas, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, diminuição da libido, náuseas, edema, infecção do trato respiratório superior, infecções virais, hidroclorotiazida: reações adversas muito comuns e comuns: hipocalcemia e aumento de lipídios no sangue, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiponatremia, urticária e outras formas de erupção cutânea, diminuição do apetite, náuseas leves e vômitos, hipotensão ortostática, impotência. Reações adversas raras e muito raras de, mas potencialmente graves: icterícia ou colestase, desconforto abdominal, reações de fotossensibilidade, hiperglicemia, glicosúria e agravamento do estado metabólico do diabetes, distúrbios do sono, depressão, deficiência visual, parestesia, arritmias cardíacas, discrasias sanguíneas, vasculites, lúpus eritematoso, necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme, pancreatite, edema pulmonar, pneumonia, erupção cutânea com ou sem dificuldades de respirar (reações de hipersensibilidade), alcalose hipoclorêmica, hipercalemia, vômitos ou diarreia graves ou persistentes, trombocitopenia com ou sem purpura, agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, depressão da medula óssea, anemia hemolítica ou aplásica, insuficiência renal ou alterações renais, glaucoma de ângulo fechado agudo. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS – 1.0068.1053. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. BSS 09.11.12

1. 1. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. JASH. 2010;4:42–50.

Destinado a profissionais habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. Material destinado exclusivamente à classe médica. Material produzido em Abril/2013.

2013 - © - Direitos Reservados – Novartis Biociências S/A – Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular

As imagens dos comprimidos são meramente ilustrativas e não refletem a imagem real dos medicamentos.

6296583 DT ANUNCIO LANÇAMENTO EXFORGE 0.001BR

NOVARTIS

Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04700-900
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

SIC - Serviço de informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

PUBLICAÇÕES DE 2012

Número 1 – Janeiro / Março

Hipertensão arterial no perioperatório e em pronto-atendimento

Número 2 – Abril / Junho

Temas variados em hipertensão arterial

Número 3 – Julho / Setembro

Hipertensão Arterial no Idoso

Número 4 – Outubro / Dezembro

Resumos das Apresentações do IX Congresso do DHA**PUBLICAÇÕES DE 2013**

Número 1 – Janeiro / Março

Hipertensão arterial e apneia obstrutiva

Número 2 – Abril / Junho

Diferenças entre os anti-hipertensivos

Número 3 – Julho / Setembro

Hipertensão arterial em situações especiais

Número 4 – Outubro / Dezembro

Hipertensão na mulher

EXPEDIENTE

Editor

Rui Póvoa

Editores-Assistentes

Luiz Aparecido Bortolotto

Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Paulo César Jardim

Miguel Gus

Marcus V.B. Malachias

Editores-Setoriais

Fernanda Marciano Consolim-Colombo (Casos Clínicos)

Celso Amodeo (Estudos Clínicos)

Heitor Moreno (Pesquisa Básica)

Marco Motta (Medida de Pressão Arterial)

Armando da Rocha Nogueira (Como Eu Trato)

Flávio Fuchs (Epidemiologia Clínica)

Wilson Nadruz (Espaço Jovem Investigador)

Mário F. Neves (Espaço Pós-Graduação)

Conselho Editorial

Agostinho Tavares (SP)

Alexandre Alessi (PR)

Andréa Araujo Brandão (RJ)

Antônio Carlos P. Chagas (SP)

Antonio Felipe Sanjuliani (RJ)

Armando da Rocha Nogueira (RJ)

Armênio C. Guimarães (BA)

Audes Feitosa (PE)

Carlos Eduardo Negrão (SP)

Carlos Roberto Sobrinho (CE)

Celso Amodeo (SP)

Cibele Rodrigues (SP)

Claudia Forjaz (SP)

Dalton Vassalo (ES)

Dante M. A. Giorgi (SP)

David de Padua Brasil (MG)

Décio Mion Júnior (SP)

Eduardo Barbosa (RS)

Eduardo Barbosa Coelho (SP)

Eduardo Cantoni Rosa (SP)

Eduardo M. Krieger (SP)

Emilton Lima Júnior (PR)

Flávio Borelli (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Hélio C. Salgado (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Ínes Lessa (BA)

Joel Heimann (SP)

José Antonio F. Ramirez (SP)

José Augusto Barreto Filho (SE)

José Carlos Aidar Ayoub (SP)

José Eduardo Krieger (SP)

José Luis Santello (SP)

José Márcio Ribeiro (MG)

Katia Ortega (SP)

Lourenço Gallo Júnior (SP)

Luciano Drager (SP)

Márcio Kalil (MG)

Maria Eliane C. Magalhães (RJ)

Maurício Wajngarten (SP)

Michel Batlouni (SP)

Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)

Oswaldo Passarelli Jr. (SP)

Paulo Toscano (PA)

Rafael Leite Luna (RJ)

Roberto Sá Cunha (ES)

Rogério Baumgratz de Paula (MG)

Sérgio Henrique Ferreira (SP)

Weimar Sebba (GO)

Wille Oigman (RJ)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



Diretoria (Biênio 2012/2013)

Presidente	Jadelson Pinheiro De Andrade
Vice-Presidente	Dalton Bertolim Précoma
Diretor Científico	Luiz Alberto Piva E Mattos
Diretor de Comunicação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor Administrativo	Marcelo Souza Hadlich
Diretor Financeiro	Eduardo Nagib Gai
Diretor de Relações Governamentais	Daniel França Vasconcelos
Diretor de Pesquisa	Fernando Bacal
Diretor de Departamentos Especializados	Gilberto Venossi Barbosa
Diretor de Relações Com Estaduais E Regionais	Marco Antonio De Mattos
Diretor de Qualidade Assistencial	José Xavier De Melo Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - Sbc/Funcor	Carlos Alberto Machado
Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Luiz Felipe P. Moreira
Coordenador do Conselho de Educação Continuada	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Coordenador de Tecnologia da Informação	Marcio Kalil
Coordenador do Conselho de Normatizações E Diretrizes	Harry Correa Filho
Coordenador do Conselho de Projeto Epidemiológico	David De Pádua Brasil
Coordenadores do Conselho de Ações Sociais	Alvaro Avezum Junior
	Ari Timerman
Coordenadora do Conselho de Novos Projetos	Glauca Maria Moraes De Oliveira
Coordenador do Conselho de Inserção do Jovem Cardiologista	Fernando Augusto Alves Da Costa
Coordenador do Conselho de Aplicação de Novas Tecnologias	Washington Andrade Maciel
Coordenador do Conselho de Avaliação da Qualidade da Prática Clínica e Segurança do Paciente	Evandro Tinoco Mesquita



Diretoria (Biênio 2012/2013)

Presidente	Dr. Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)
Vice-Presidente	Dr. Alexandre Alessi (PR)
Diretor da Campanha Eu sou 12 por 8	Dr. Marcus Vinicius Bolivar Malachias
Comissão Científica	Dr. Nelson Siqueira, Sergio Baiocchi
	Dr. Paulo Cesar Jardim
	Dr. Andréa Araujo Brandão
	Dr. Marco Mota Gomes
	Dr. Augusto Rocha
	Dr. Roberto Dischinger Miranda
	Dr. Heitor Moreno
	Dr. Eduardo Barbosa
Editor da Revista	Dr. Luiz Bortolotto
Diretor Administrativo	Dr. Audes Diogenes de Magalhães Feitosa (PE)
Diretor Financeiro	Dr. Mario Fritsch Toros Neves (RJ)
Diretor Científico	Dr. Rui Manuel dos Santos Povoá (SP)
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Dr. Oswaldo Passarelli Junior (SP)

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

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

Produção Editorial – Zeppelini Editorial

Rua Bela Cintra, 178 – Cerqueira César – 01415-000 – São Paulo, SP

Tel.: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

167 EDITORIAL

168 PALAVRA DO PRESIDENTE

ARTIGOS DE REVISÃO

169 Recomendações para contracepção em mulheres hipertensas

Cassiana Rosa Galvão Giribela

171 Terapia de reposição hormonal na mulher hipertensa

Cassiana Rosa Galvão Giribela

173 Emergências hipertensivas na gravidez

Eliane Aparecida Alves

ARTIGOS ORIGINAIS

180 Correlação entre o índice de massa ventricular esquerda e a função endotelial em pacientes hipertensos

Francisco das Chagas Monteiro Júnior, Ronald Lopes Brito, Pedro Antônio Muniz Ferreira, Cacionor Pereira da Cunha Júnior, Adalgisa de Sousa Paiva Ferreira, Joyce Santos Lages, Natália Ribeiro Mandarino, José Bonifácio Barbosa, Natalino Salgado Filho, Valter Correia de Lima

186 Associação entre cintura abdominal e periodontite em indivíduos hipertensos

Mara Lúcia Macedo-Paizan, Renan Oliveira Vaz-de-Melo, José Fernando Vilela-Martin

191 Avaliação da massa ventricular esquerda em hipertensos com tolerância à glicose diminuída

Regina Maria Fernandes, João Pimenta, Luciano Cavichio, Maria Teresa Nogueira Bombig, Dilma de Souza, Francisco de Assis Costa, Paula Burgos, William da Costa, Francisco H. Fonseca, Rui Póvoa

CASOS CLÍNICOS

196 Alisquireno: uma nova opção terapêutica na Cardiomiopatia Hipertrófica

José Ibis Coelho das Neves, Henry Abensur, Francine Correa de Carvalho, Antônio Alceu, Giovanio Vieira da Silva, Hugo Abensur

200 Hiperaldosteronismo primário: é possível sucesso com o tratamento clínico?

Daniela de Rezende Pinto, Patrícia Soares da Silva, José Fernando Vilela-Martin

LITERATURA ATUAL

203 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em crianças e adolescentes: atingindo a maioridade?

Empar Lurbe, María Isabel Torró, Julio Álvarez

Comentários: Fabiane Rosa Rezende Honda Marui, José Marcos Thalenberg



Os fatores de risco cardiovasculares contribuem de modo significativo para a redução da sobrevivência de muitos indivíduos. De aspecto peculiar, agem de forma diferenciada no homem e na mulher, com expressividade clínica também heterogênea. O ciclo hormonal e o climatério influenciam diversos comportamentos no desenrolar da história natural de diversas cardiopatias. Na hipertensão arterial esta diversidade entre os sexos se manifesta com grande intensidade. Além disso, a prevenção da gravidez nas hipertensas e a reposição hormonal, quando se fizerem necessárias, devem seguir algumas orientações que foram muito bem delineadas pela Dra. Cassiana Giribela. A Dra. Eliane Alves atualiza os conceitos sobre as emergências hipertensivas durante a gravidez, estruturando os conceitos atuais com uma abordagem completa sobre a terapêutica. Apresentamos a discussão de casos clínicos com uma apresentação linear e didática para um melhor aproveitamento do leitor. No tópico literatura atual, procuramos comentar os trabalhos publicados em revistas de grande circulação que mais contribuem para a formação de um conceito científico.

Boa leitura a todos.

Rui Póvoa
Editor



Amigos e amigas que compõem essa grande família que é o Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Agradeço a todos vocês que me confiaram a honra de, nesses dois anos, presidir o DHA. Esse editorial coincide com o final dessa gestão e portanto as palavras são de despedida. Farei o uso delas com muito cuidado e carinho, pois momentos como esse não se repetem.

É chegada a hora de agradecer! Não perderei uma linha sequer desse espaço que me cabe citando as ações e realizações dessa gestão. Cumprimos o nosso papel. Fizemos muito, graças ao esforço e dedicação dos amigos que me concederam a honra dessa caminhada. Faço questão de nominá-los: Alexandre Alessi, Andréa Araujo Brandão, Áudes Diogenes de Magalhães Feitosa, Augusto Rocha, Eduardo Barbosa, Heitor Moreno Júnior, Luiz Bortolotto, Márcio Kalil, Marco Mota Gomes, Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Mario Fritsch Toros Neves, Nelson Siqueira, Oswaldo Passarelli Junior, Paulo César Brandão Veiga Jardim, Roberto Dischinger Miranda, Rui Manuel dos Santos Póvoa, Sérgio Baiocchi Carneiro.

Esse, a meu ver, é o grande poder do DHA. A convivência que temos é tão próxima que conhecemos uns aos outros muito mais que a maioria das pessoas do nosso dia a dia. Trabalhamos juntos por um único ideal e vencemos porque cada um fez a sua parte, e cada parte foi tão importante quanto todas as outras, o que nos mostra que somos iguais, exatamente iguais, nem mais nem menos, apenas iguais. Para quem acredita eu diria — a imagem e semelhança de Deus.

Para toda a família DHA, deixo os votos de um Natal pleno nos seus significados mais nobres.

Sigamos juntos, caminhando.

Weimar Sebba Barroso*

*Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) – São Paulo (SP), Brasil; Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Goiás (UFGO); Cardiologista da Liga de Hipertensão Arterial da UFGO – Goiás (GO), Brasil.

Recomendações para contracepção em mulheres hipertensas

Recommendations for contraception in women with hypertension

Cassiana Rosa Galvão Giribela¹

RESUMO

Um significativo número de mulheres em faixa etária reprodutiva é hipertensa. O uso de um método contraceptivo eficaz nestas pacientes é fundamental. O método contraceptivo escolhido deve associar alta eficácia contraceptiva e baixo risco de piora dos níveis pressóricos e de doença cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; anticoncepção; fatores de risco.

ABSTRACT

A significant number of women in reproductive age are hypertensive. The use of effective contraception is essential in these patients. The contraceptive method chosen should involve high contraceptive efficacy and low risk of worsening of blood pressure and risk of cardiovascular disease.

KEYWORDS

Hypertension; contraception; risk factors.

IMPORTÂNCIA

Há estimativas de que ao redor do ano 2025, aproximadamente 1 em 3 adultos acima dos 20 anos — 1,56 bilhões de pessoas ao redor do mundo — terá diagnóstico de hipertensão, de acordo com análise publicada no Lancet.¹ Assim, um significativo número de mulheres em faixa etária reprodutiva será hipertensa. Isto traz à tona um novo problema de saúde pública: o planejamento familiar em mulheres hipertensas. O uso de um método contraceptivo eficaz nestas pacientes é mandatório. Sabe-se que a presença de hipertensão primária aumenta a chance de desenvolvimento da doença hipertensiva específica da gestação, superajuntada à hipertensão já existente, aumentando a morbi-letalidade materna e fetal.¹⁻³

O método contraceptivo escolhido deve associar alta eficácia contraceptiva e baixo risco de piora dos níveis pressóricos e de doença cardiovascular.⁴

ESCOLHA DO MÉTODO CONTRACEPTIVO ADEQUADO EM MULHERES HIPERTENSAS

ANTICONCEPCIONAL HORMONAL COMBINADO ORAL

A mulher hipertensa possui risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio (IM) em relação à população geral, pela própria hipertensão não controlada e demais fatores de risco associados. Uma meta-análise publicada recentemente,⁵ que avaliou artigos publicados de 1966 a 2005, aponta

que, segundo estes estudos, a mulher hipertensa em uso de anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHCO) de baixa dose teria aumento dos níveis de pressão arterial, e que estas mulheres estariam em maior risco para AVC e IM. Porém, os autores da revisão ressaltam que muitos destes estudos seriam classificados em “baixa qualidade” pela casuística pequena, ou “qualidade intermediária” que, apesar da casuística adequada e correção para variáveis de confusão, utilizou “história” de hipertensão como medida de exposição.⁵

Mesmo assim, devido às evidências de aumento do risco de alteração dos níveis pressóricos e aumento da incidência de IM e AVC em mulheres hipertensas que utilizam AHCO, a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos Critérios Médicos de Elegibilidade de 2009,⁴ traz as recomendações em relação ao uso de contraceptivos nestas pacientes, classificadas por categoria de risco. Estas recomendações são apresentadas na Tabela 1.

Deve-se lembrar que as categorias OMS 1, OMS 2, OMS 3, e OMS 4 referem-se ao risco ao uso do método anticoncepcional para determinada condição clínica (Tabela 2).

Porém, a decisão do uso ou suspensão dos AHCO em mulheres hipertensas deve ser pesada em relação ao risco da gestação associada à hipertensão. Os benefícios não contraceptivos dos contraceptivos combinados orais, tais como melhora da cólica menstrual, menorragia, acne, dentre outros, também devem ser levados em conta.⁶

Tabela 1. Critérios médicos de elegibilidade para uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais em mulheres hipertensas*.⁴

Condições	Categoria	Evidências
Antecedente de hipertensão (em que a pressão arterial NÃO PODE ser avaliada)	OMS 3	Mulheres que não passaram por verificação da pressão arterial antes de iniciarem anticoncepcionais combinados orais apresentaram aumento do risco de IAM e AVC
Hipertensão adequadamente controlada (em que a pressão arterial PODE ser avaliada)	OMS 3	Entre mulheres com hipertensão, as usuárias de AHCOs apresentam risco aumentado de AVC, infarto, e doença arterial periférica quando comparadas com não usuárias.
Níveis elevados de pressão arterial (i) sistólica 140–159 ou diastólica 90–99 (ii) sistólica maior ou igual a 160 ou diastólica maior ou igual 100	OMS 3	
Hipertensão com doença vascular	OMS 4	

IM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; AHCO: anticoncepcionais hormonais orais combinados; OMS: Organização Mundial de Saúde.

*Para todas as categorias de hipertensão pressupondo-se que não existam outros fatores de risco para doença cardiovascular.

Tabela 2. Categorias de risco de uso do método anticoncepcional para determinada condição clínica.⁴

Categoria	Risco
1 – (OMS 1)	O risco do uso do método não é superior à população geral
2 – (OMS 2)	O risco do uso do método é pouco aumentado em relação a população geral; as vantagens do método geralmente superam os riscos
3 – (OMS 3)	Os riscos do uso do método geralmente superam as vantagens. Outros métodos são preferíveis. Exceção se faz se: 1- A paciente aceita o risco e rejeita alternativas 2- O risco da gestação é muito alto e outros métodos são menos eficazes
4 – (OMS 4)	Método contraindicado: apresenta risco inaceitável à saúde da mulher

OMS: Organização Mundial de Saúde.

As recomendações do *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) em 2006 são que, em mulheres com hipertensão bem controlada e monitorizada, com idade ≤ 35 anos, sem sinais de doença vascular em órgãos alvo, e não tabagistas, “um teste com anticoncepcionais hormonais combinados pode ser apropriado”. Se a pressão arterial permanece bem controlada após a monitorização cuidadosa por vários meses, os AHCO podem ser mantidos.⁶

HIPERTENSÃO E USO DE MÉTODOS

ANTICONCEPCIONAIS CONTENDO APENAS PROGESTAGÊNIOS

Os anticoncepcionais orais contendo apenas progestagênio como a pílula de desogestrel 0,75 mg, o injetável trimestral (acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito) e o Sistema Intra-Uterino com liberação de levonorgestrel, são opções apropriadas para mulheres hipertensas pois não afetam significativamente a pressão arterial. A desvantagem destes métodos está no fato de que eles levam a um padrão menstrual irregular, ao contrário dos AHCO, o que muitas vezes leva ao abandono do método.^{6,7}

HIPERTENSÃO E O USO DE

DISPOSITIVO INTRA-UTERINO DE COBRE

O Dispositivo intra-uterino de cobre (DIU) é uma boa opção contraceptiva de longa duração para mulheres hipertensas, pois não afeta o controle da pressão arterial.

A seleção das pacientes para seu uso, a monitorização e indicações médicas para remoção são similares às da população geral. Deve-se lembrar também que o DIU de cobre pode levar ao aumento da dismenorreia e menorragia, e que por este motivo pode levar ao pedido de remoção do dispositivo pela paciente.^{6,7}

CONCLUSÕES

Com o aumento significativo do número de mulheres em faixa etária reprodutiva com HA,⁴ deve-se escolher adequadamente o método anticoncepcional, de tal modo que aquele escolhido deve associar alta eficácia contraceptiva e baixo risco de piora dos níveis pressóricos e de doença cardiovascular. Sugere-se seguir as recomendações dos Critérios Médicos de Elegibilidade da OMS,⁵ além de outras diretrizes como a do ACOG,⁶ além de individualizar cada caso.

REFERÊNCIAS

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso brasileiro sobre cardiopatia e gravidez: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar da Mulher Portadora de Cardiopatia [Internet]. 1999-2001 [acesso em 2013 Nov 14]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/1999/7203/7203.pdf>
- Melo NR, Pereira Filho AS. Anticoncepção. Manual de Orientação da FEBRASGO, 1997.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. Geneva; 2009.
- Curtis KM, Mollahjee AP, Martins SL, et al. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception*. 2006; 73(2):179-88.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1453-72.
- Teal SB, Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(1):113-26.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.

Terapia de reposição hormonal na mulher hipertensa

Hormone replacement therapy in hypertensive woman

Cassiana Rosa Galvão Giribela¹

RESUMO

Mulheres na pós-menopausa têm uma maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica que mulheres na pré-menopausa, o que lhes impõe, conseqüentemente, maior risco de doença cardiovascular. O tratamento com a terapia de reposição hormonal (TRH) convencional, aparentemente, não teve efeitos significantes na pressão arterial em estudos. De qualquer maneira, na mulher hipertensa pós-menopausa, deve-se dar especial atenção à escolha do esquema, da dose, do tipo e da via de administração da TRH a ser prescrita, para que se obtenha bom controle dos sintomas menopausais, sem que haja descontrole dos níveis pressóricos e não se aumente o risco de doença cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; terapia de reposição hormonal; fatores de risco.

ABSTRACT

Postmenopausal women have a higher prevalence of hypertension than women in pre-menopause, which imposes, consequently, a higher risk of cardiovascular disease. The treatment with conventional hormone replacement therapy (HRT), apparently, had no significant effects on blood pressure in studies. Nevertheless, in hypertensive postmenopausal woman, special attention should be paid to the choice of scheme, the dose, type and route of administration of HRT to be prescribed, in order to obtain good control menopausal symptoms, without increasing blood pressure nor the risk of cardiovascular disease.

KEYWORDS

Hypertension; hormone replacement therapy; risk factors.

INTRODUÇÃO

Cinquenta milhões de americanos e aproximadamente um bilhão de indivíduos ao redor do mundo são afetados pela hipertensão arterial sistêmica (HA).¹ A prevalência da hipertensão na população geral continua a crescer. Em 2003–2004, 29,6% dos participantes do *National Health and Nutrition Examination Survey* apresentava a doença, mostrando um pequeno aumento desde 1999–2000. Em geral, mulheres e homens mostraram uma prevalência similar da doença (28,2% para mulheres *versus* 29,8% para homens),² mas há diferenças nesta incidência quando comparamos mulheres de diferentes grupos etários, e quanto ao status em relação à menopausa.²

A hipertensão é menos prevalente em mulheres, na fase de jovem adulto, que em homens da mesma idade. Porém, após a quinta década de vida, a incidência de HA aumenta mais rapidamente na mulher, e assim, mulheres com idade superior a 60 anos tem maiores taxas de HA comparadas aos homens. Parece haver uma influência da menopausa, porém este assunto ainda permanece fonte de controvérsias.²

Observam-se ainda outras diferenças entre homens e mulheres com hipertensão. Comparadas a homens hipertensos, mulheres

com altos níveis de pressão arterial são mais suscetíveis a desenvolver hipertrofia ventricular esquerda (HVE), disfunção diastólica, e aumento da rigidez arterial relacionado à idade.³ Além disso, a hipertensão exerce um papel maior em mulheres no desenvolvimento de insuficiência cardíaca.^{3,4}

Deve-se ressaltar ainda que situações específicas, como a gestação, o uso de contraceptivos orais, e terapia de reposição hormonal, podem influenciar o controle da pressão arterial de diversas maneiras, e apresentam implicações terapêuticas importantes para as mulheres. Além disso, ainda permanece em debate, se o gênero deve ser uma consideração importante na escolha do tratamento anti-hipertensivo.

MENOPAUSA: TERAPIA HORMONAL EM HIPERTENSAS

Por décadas, o estrogênio, tanto isolado quanto em combinação com progestogênios, tem sido a terapia de escolha para o alívio dos sintomas menopausais, para prevenção e tratamento da atrofia urogenital, e para prevenção em longo prazo da osteoporose pós menopausal. A inclusão de um progestogênio na terapia de reposição hormonal (TRH) se faz necessária, pois

diminui o risco de hiperplasia e câncer endometrial associado com a terapia estrogênica sem oposição.⁵

Porém, os benefícios potenciais da TRH sobre a doença cardiovascular, a pressão arterial e o ganho de peso permanecem controversos, e podem depender do esquema ou regime de TRH utilizado.

Como já destacado, mulheres na pós-menopausa tem uma maior prevalência de HA que mulheres na pré-menopausa, o que lhes impõe, conseqüentemente, maior risco de doença cardiovascular. O tratamento com a TRH convencional, aparentemente, não teve efeitos significantes na pressão arterial, em alguns estudos. Porém, no estudo WHI, observou-se que o risco de HA foi aumentado em usuárias de TRH. Deve-se lembrar que estes resultados podem, em parte, estar relacionados à coorte de pacientes mais velhas daquele estudo (média de 62 anos de idade).⁵

De qualquer maneira, na mulher hipertensa pós-menopausa, deve-se dar especial atenção à escolha do esquema, da dose, do tipo e da via de administração da TRH a ser prescrita, para que se obtenha bom controle dos sintomas menopausais, sem que haja descontrole dos níveis pressóricos, e não se aumente o risco de doença cardiovascular.

Em algumas pacientes, pode haver um aumento da pressão arterial, devido aos efeitos do componente estrogênico de algumas preparações de TRH. Em algumas formulações há ainda a influência do componente progestagênico.⁵

Sabe-se que tanto os estrogênios endógenos quanto os exógenos podem estimular a síntese hepática de angiotensina que, por sua vez, leva a um aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O efeito principal da aldosterona é a reabsorção de sódio no rim. Já os progestogênios têm efeitos diferentes, dependendo do tipo, e variam da extrema retenção de sódio a extrema excreção deste.⁶

O efeito resultante da TRH na pressão arterial é relacionado, por um lado, à resposta individual à ativação do SRAA, e de outro lado, a dose e o tipo de moléculas utilizadas. Doses maiores de estrogênio podem induzir a maior retenção de sódio, assim como isto pode ocorrer com progestagênios sintéticos e androgênicos. A progesterona micronizada, a diidrogesterona, e a drospirenona têm ação antiminerlocorticoide, e, portanto, antagonizam os efeitos de retenção de sódio do estrogênio.⁶

Este efeito antiminerlocorticoide é maior com a drospirenona (DRSP). A DRSP é um novo progestogênio, com antagonismo no receptor da aldosterona. Apresenta um perfil farmacológico muito similar à progesterona endógena, e, portanto, exibe propriedades antialdosterona e antiandrogênicas, mas sem atividade estrogênica, glicocorticoide como ocorre com outros progestagênios. Quando administrada na dose de 2 mg,

associada a estradiol 1 mg (E2 1 mg/DRSP 2 mg), é uma forma de TRH eficaz no tratamento dos sintomas climatéricos e prevenção da osteoporose. Devido a atividade antialdosterona da DRSP, a combinação E2 1 mg/DRSP 2 mg também confere um efeito positivo no peso corpóreo e na pressão arterial em mulheres na pós-menopausa, melhorando a adesão ao regime. Além disso, estudos clínicos em mulheres hipertensas têm demonstrado que o uso da combinação DRSP/E2 isoladamente, ou em combinação com outras medicações anti-hipertensivas, pode resultar numa diminuição tanto da pressão sistólica ou diastólica, e, por este motivo, pode ser considerada uma boa opção para TRH nestas mulheres.^{6,7}

Além da dose de estrogênio e do tipo de progestagênio, a via de administração da TRH, oral ou transdérmica, tem grande importância. A via de administração transdérmica permite liberação mais constante e sustentada de estrogênio. O estrogênio administrado por via oral apresenta os efeitos da primeira passagem hepática. Já as preparações transdérmicas evitam os efeitos da primeira passagem hepática e podem ter melhores efeitos sobre algumas lípidas como triglicérides, e no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, a terapia hormonal por via transdérmica apresenta efeitos neutros nos níveis de proteína C reativa, uma diminuição do fator VII e no fibrinogênio, e uma redução na pressão arterial. Por todos estes motivos, as preparações com administração de estrogênio e progesterona por via transdérmica também podem ser boas opções para terapia hormonal em mulheres hipertensas.⁸ Contudo, grandes estudos epidemiológicos serão bem-vindos para confirmarmos ou não estes efeitos e seus resultados.

Deve-se ressaltar que o clínico deve individualizar o risco cardiovascular de cada paciente no momento em que for decidir se uma mulher é elegível ou não para uso da TRH, e para qual o esquema que será utilizado.

REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
2. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49:59-75.
3. Os I, Oparil S, Gerds E, et al. Essential hypertension in women. *Blood Press*. 2004;13:272-78.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
5. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*. 2006;55(4):297-307.
6. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update*. 2006;12(5):483-97.
7. Archer DF. Drospirenone, a progestin with added value for hypertensive postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):352-4.
8. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1741-53.

Emergências Hipertensivas na Gravidez

Hypertensive Emergencies in Pregnancy

Eliane Aparecida Alves¹

RESUMO

As síndromes hipertensivas são as complicações mais frequentes na gestação e constituem, no Brasil, a primeira causa de morte materna, principalmente quando se instalam nas suas formas graves, como a eclampsia e a síndrome HELLP. São ainda responsáveis por altas taxas de mortalidade perinatal, prematuridade e restrição de crescimento fetal. Compreendem duas entidades distintas: a hipertensão arterial crônica e a pré-eclâmpsia. Eventualmente, a pré-eclâmpsia pode instalar-se em uma gestante hipertensa crônica, quadro denominado pré-eclâmpsia superajuntada. A pré-eclâmpsia tem etiologia desconhecida. Sua fisiopatologia relaciona-se com diminuição da perfusão placentária. O fluxo útero-placentário está diminuído levando ao quadro de insuficiência placentária. São fatores predisponentes as gestantes com hipertensão arterial, diabéticas, com doenças autoimunes, doenças do parênquima renal e aquelas com aumento da massa placentária como a gestação múltipla, gestação molar etc. Uma vez diagnosticada a doença, o objetivo do tratamento é a prevenção das complicações materno-fetais como o descolamento prematuro da placenta, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência renal e o agravamento do quadro clínico para pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP e eclampsia; para o lado fetal, o parto prematuro e o desconforto respiratório do recém-nascido. O sulfato de magnésio é a droga de escolha para o controle das convulsões eclâmpicas. O melhor tratamento para pré-eclâmpsia continua sendo o pré-natal correto, diagnóstico e tratamento clínico precoce e o adequado momento para a interrupção da gestação, que é o tratamento definitivo.

PALAVRAS-CHAVE

Pré-eclâmpsia; eclampsia; hipertensão; gravidez.

ABSTRACT

Hypertension during pregnancy is the first cause of maternal mortality in Brazil, mainly in the severe stages like eclampsia and HELLP syndrome and is also responsible for the high incidence of fetal mortality, preterm birth and fetal growth restriction. There are two types of hypertension in pregnancy: the chronic hypertension and preeclampsia. The last one can superimpose upon chronic hypertension and then is named superimposed preeclampsia. Preeclampsia refers to a syndrome of a new onset hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation in a previously normotensive woman. The risk factors to development of preeclampsia are: hypertension, diabetes, autoimmune disease, kidney disease, multiple gestations and trophoblastic disease. Preeclampsia has an unknown etiology, although the physiopathology is the low uteroplacental blood flow and placental underperfusion. The decision to treat using antihypertensive therapy has a well established benefit in reducing severe cases of fetal and maternal complications, such as: placental abruption, cerebral hemorrhage, pulmonary edema, renal abnormality, severe preeclampsia, HELLP syndrome and eclampsia. It also prevents to the fetus preterm birth and fetal chest discomfort. Magnesium sulfate is the drug of choice to control the seizures of eclampsia. Finally, the best treatment to preeclampsia and other types of hypertension in pregnancy is the early diagnosis, treatment and the correct moment to delivery, which is the definitive treatment.

KEYWORDS

Preeclampsia; eclampsia; hypertension; pregnancy.

Dentro do capítulo da hipertensão arterial em situações especiais, é de grande importância a gestação,¹ uma vez que a hipertensão na gestação continua sendo a primeira causa de morte materna não só no Brasil, mas em grandes centros mundiais, mais especificamente em suas formas mais graves como a eclâmpsia, a síndrome HELLP¹ e a pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica pré-existente.

As entidades mais frequentemente relacionadas ao aumento dos níveis pressóricos na gestação são a hipertensão arterial crônica e a pré-eclâmpsia, com fisiopatologias sabidamente distintas.

CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS

HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Por hipertensão arterial crônica (HAC) entende-se qualquer doença hipertensiva anterior à gestação,² definida por pressão arterial (PA) sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (sendo a fase V de Korotkoff indicativa da pressão diastólica).³ A hipertensão essencial ou primária constitui a principal causa de hipertensão arterial crônica na gravidez, representando cerca de 92,3% dos casos,⁴ e a segunda mais comum é a doença parenquimatosa renal. O feocromocitoma e a coarctação da aorta são causas secundárias que merecem atenção, pois estão relacionadas a altas taxas de morte materna, quando não diagnosticadas e tratadas adequadamente.

A hipertensão crônica pode ser classificada em complicada e não complicada. A hipertensão crônica é dita não complicada quando as funções renal e cardíaca estão normais. E é dita complicada quando a gestante apresenta lesão renal ou cardíaca progressiva.⁵

HIPERTENSÃO CRÔNICA COM PRÉ-ECLÂMPسيا SUPERAJUNTADA.

A pré-eclâmpsia pode sobrepor-se à hipertensão existente em 15 a 30% dos casos e esse risco aumenta quando a gestante apresenta doença renal. Este fato tem importância prognóstica, pois a pré-eclâmpsia se associa à hipertensão crônica em sua forma mais grave, habitualmente em época mais precoce da gestação, frente à imaturidade do produto conceptual, levando a um pior desfecho tanto para o feto quanto para a mãe.

O diagnóstico de pré-eclâmpsia superajuntada é definido quando ocorre aumento dos níveis pressóricos associado à proteinúria previamente ausente. Esse diagnóstico é fortemente suspeitado quando existe aumento sérico do ácido úrico (maior ou igual 6 ng/dL) anteriormente normal, em gestante sem uso de diuréticos.

PRÉ-ECLÂMPسيا

Segundo a Comissão de Terminologia do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas,⁶ pré-eclâmpsia é o desenvolvimento de hipertensão, com proteinúria e/ou edema de mãos ou face, caracterizada por ser induzida pela gestação, acometendo classicamente a primigesta, após a 20ª semana de gestação. O edema generalizado que não desaparece com o repouso deve ser considerado sinal clínico de grande importância, como consequência aguardar a proteinúria para caracterizar clinicamente a pré-eclâmpsia pode apresentar implicação clínica grave. Pode acometer múltiplas quando associadas à HAC, diabetes mellitus, trombofilias, gemelidade ou hidropsia fetal. A proteinúria é considerada significativa quando maior ou igual a 300 mg em urina de 24h. Acreditamos ser a hipertensão arterial crônica, fator predisponente importante para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia precoce (antes de 34 semanas de gestação) e que quando se instala é grave e com consequente pior prognóstico para o produto da concepção.⁷ Kahlale et al.,⁸ em 1985, já apontavam risco de sobreposição da pré-eclâmpsia nas gestantes hipertensas crônicas.

FATORES PREDISONENTES PARA A PRÉ-ECLÂMPسيا

Descreve-se incidência aumentada em primigestas, pacientes com história familiar de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, pacientes com pré-eclâmpsia anterior, gestantes com hipertensão arterial, diabéticas, aquelas com doenças autoimunes incluindo a síndrome antifosfolípide e as trombofilias, com doença vascular ou parenquimatosa renal, gestantes transplantadas renais e aquelas com aumento da massa trofoblástica (gestação múltipla, hidropsias não imunes, doença trofoblástica, triploidias fetais).⁹

PRÉ-ECLÂMPسيا GRAVE

Para a Comissão de Terminologia, clinicamente a pré-eclâmpsia é considerada grave quando um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas está presente:

- 1) pressão arterial igual ou acima de 160/110 mmHg, confirmada em pelo menos duas tomadas, com intervalo de seis horas;
- 2) proteinúria de 5 g ou mais em urina de 24 horas;
- 3) oligúria ou diurese menor do que 400 mL por dia;
- 4) sintomatologia de iminência de eclâmpsia, ou seja, cefaléia, dor epigástrica e transtornos visuais;
- 5) cianose e edema pulmonar.

ECLÂMPسيا

É o aparecimento de convulsões em uma paciente com pré-eclâmpsia, excetuando-se a epilepsia e outras doenças convulsivas pré-existent.

SÍNDROME HELLP

Dentre os critérios de gravidade considera-se a síndrome HELLP como uma entidade clínica que ocorre na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados à hemólise microangiopática, trombocitopenia e alterações nos testes de função hepática. O termo HELLP foi inicialmente utilizado por Louis Weinstein¹⁰ em 1982, e baseou-se nas iniciais das palavras *Hemolysis, Elevated Liver functions tests e Low Platelet counts*, ou seja, hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia.

ETIOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPSIA

A etiologia da pré-eclâmpsia ainda é desconhecida e já foi considerada como “doença das teorias”.¹¹ Atualmente, aspectos imunológicos, genéticos e falha na invasão placentária são aceitos. A demonstração da lesão endotelial associada à resposta inflamatória exacerbada¹² e o estresse são as mais recentes teorias para a ocorrência da pré-eclâmpsia.^{13,14}

FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPSIA

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia envolve má placentação, lesão endotelial difusa, deficiência na produção de substâncias vasodilatadoras endógenas, com consequente vasoespasmo generalizado. Há aumento da reatividade e permeabilidade vascular, ativação do sistema de coagulação, com graves lesões renais, no sistema nervoso central, fígado e placenta, com diferentes níveis de gravidade, incluindo-se aqui a eclâmpsia e a síndrome HELLP.

Há aumento da reatividade e permeabilidade vascular e ativação do sistema da coagulação, com danos para o epitélio vascular, para os rins, para o sistema nervoso central, fígado e placenta e, como resultado, diferentes órgãos são envolvidos, com diferentes níveis de gravidade (Figura 1).¹⁵

O débito cardíaco é descrito como aumentado. A resistência vascular periférica está também aumentada, e medidas de

fluxo de vários órgãos indicam diminuição de perfusão, quando comparado ao da gestante normal. Na pré-eclâmpsia grave observa-se instabilidade hemodinâmica, grande variabilidade da pressão arterial e alterações no ritmo cardíaco.¹⁶

O fluxo plasmático renal efetivo e a taxa de filtração glomerular estão diminuídos, por isso os níveis de ureia e creatinina podem estar aumentados.

A pré-eclâmpsia apresenta proteinúria em função da lesão em nível glomerular denominada endoteliose capilar glomerular.

Achados patológicos no fígado de mulheres que faleceram de eclâmpsia incluem hemorragia periportal, isquemia e necrose. A lesão hepática encontrada na pré-eclâmpsia varia de leve a grave necrose hepatocelular com consequente elevação das enzimas hepáticas, podendo nos casos graves chegar a hemorragia subcapsular ou mesmo rotura hepática.

DIAGNÓSTICO DE PRÉ ECLÂMPSIA

A doença hipertensiva específica da gestação pode caracterizar-se por edema, hipertensão e proteinúria, sendo a hipertensão imprescindível para o diagnóstico.

O aparecimento dessas manifestações, principalmente em primigestas, ou o agravamento de quadro hipertensivo após a vigésima semana sugerem o diagnóstico.

A propedêutica laboratorial dependerá da gravidade de cada caso e das possibilidades para sua realização.

Exames laboratoriais para diagnóstico de pré-eclâmpsia e sua gravidade:

- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- proteinúria de fita e/ou de 24 horas;
- ureia e creatinina;
- urina tipo I;
- ácido úrico;
- perfil hemolítico (DHL);
- enzimas hepáticas (TGO e TGP);
- bilirrubinas totais e frações.

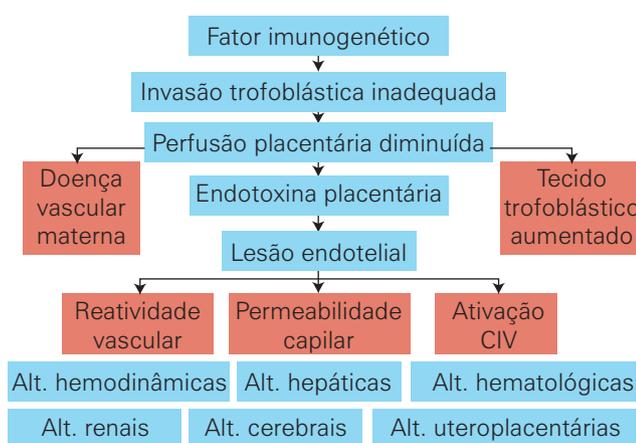
TRATAMENTO CLÍNICO PREVENTIVO

Um grande número de drogas foi usado no passado ou ainda está sendo testado para prevenir a pré-eclâmpsia, mas nenhum resultado pode mostrar real benefício.¹⁷

ASPIRINA EM DOSES BAIXAS

O conhecimento do desequilíbrio entre prostaciclina/tromboxano na fisiopatologia da doença resultou no uso de baixas doses de aspirina, que seletivamente inibem a síntese do tromboxano na plaqueta, sem alterar a produção de prostaciclina nos vasos.

Entretanto, os resultados de grandes estudos randomizados não detectaram nenhum benefício tanto em gestantes de baixo¹⁸ como nas de alto risco.¹⁹



CIV: Coagulação Intravascular; Alt.: alterações.

Figura 1. Fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

A mais recente publicação do Lancet, 2007,²⁰ conclui que a terapêutica antiplaquetária produz moderada redução de pré-eclâmpsia e suas consequências, principalmente o nascimento antes de 34 semanas. Todos esses dados sugerem que o efeito preventivo da aspirina é maior em gestantes de alto risco, na dosagem de 100 mg diários à noite, usados antes da vigésima semana.²¹

A análise dos trabalhos mais recentes da literatura^{20,22} e da nossa experiência permite continuar usando o protocolo da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo já publicado e em uso há mais de 25 anos (Tabela 1).

TRATAMENTO CLÍNICO E MEDICAMENTOSO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS

Como medidas anti-hipertensivas, orientamos o repouso em decúbito lateral esquerdo preferencialmente, que por promover aumento do fluxo plasmático renal, melhora da diurese com consequente redução dos níveis pressóricos e melhora do fluxo útero placentário.

A sedação tem sido sugerida às pacientes hipertensas crônicas, se associarmos o descontrole pressórico a alterações emocionais. Utilizamos a levomepromazina 3 mg (3 gotas da solução oral a 4%) a cada 8 horas.

Recomendamos dieta hipossódica com 2 a 3 g/dia de sal, evitando-se o salreio na mesa, bem como o consumo de alimentos embutidos, frios, conservas e os industrializados de maneira geral.⁵

Diante do controle pressórico desfavorável com tais medidas, optamos pelo uso de terapêutica medicamentosa.

Se a paciente gestante hipertensa crônica inicia o seguimento pré-natal em uso de drogas anti-hipertensivas e se encontra com bom controle, devemos mantê-las, a menos que sejam contra indicadas, como o são as inibidoras das enzimas de conversão da angiotensina e dos antagonistas dos receptores AT da angiotensina II. A tais medicamentos são atribuídas malformações fetais ou alterações como insuficiência renal fetal, que pode ser reversível ou não, a oligohidramnia, deformidades de face e extremidades, bem como hipoplasia pulmonar dela decorrentes.

Na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) temos preconizado o uso de betabloqueadores, especificamente o pindolol, por preservar o fluxo útero placentário e acarretar discretas repercussões sobre o produto conceptual.⁵

Objetivamos com o tratamento a normalização dos níveis pressóricos em gestações antes da 20ª semana, para melhores condições de placentação, redução da sobreposição da doença hipertensiva da gestação e redução da restrição no crescimento fetal. Quando a necessidade de tratamento

Tabela 1. Protocolo para prevenção da pré-eclâmpsia.

Indicação no grupo de alto risco, ou seja, nas gestantes com:

História anterior de eclâmpsia, síndrome Hellp.
Pré-eclâmpsia recorrente.
Hipertensão arterial crônica com morte perinatal.
Nefropatias e doenças de colágeno.
Transplante renal.
Presença de anticorpos antifosfolípidos.

Aspirina® em doses baixas.

Dose de 100 mg/dia.
Início na 12ª semana de gestação.
Interrupção (quando possível) sete dias antes do parto

hipotensor ocorrer após a 20ª semana de gestação, o objetivo não mais é a normalização da PA e sim seu controle, que será considerado satisfatório diante da redução em 20 a 30% dos níveis pressóricos diastólicos.

Como medidas gerais optamos por iniciar o uso da medicação em doses terapêuticas mínimas e aumento gradativo evitando-se quedas abruptas nos níveis pressóricos.

Iniciamos o tratamento com pindolol, caso não sejam contra indicados os beta bloqueadores, em doses de 5 mg a cada 12 h, chegando a dose máxima de 30 mg/dia.⁸

A associação de drogas é possível e recomendável quando não se consegue controle adequado com a monoterapia. Nesse caso utilizamos como segunda droga a alfa metil dopa, também de forma gradual nas doses de 500 mg a 2000 mg/dia. Se ainda assim houver a necessidade de associação de uma terceira droga anti-hipertensiva, empregamos um bloqueador dos canais de cálcio, o anlodipino 5 mg/dia (dose máxima 20 mg). Devemos ressaltar que os antagonistas dos canais de cálcio de liberação rápida, como o são os sublinguais, são contra indicados pela hipotensão grave que podem acarretar.

Seguimos as mesmas recomendações terapêuticas para as pacientes portadoras de pré-eclâmpsia, porém frente à necessidade de introdução de uma segunda droga anti-hipertensiva para seu controle, optamos por internação da paciente para fazê-lo.

TRATAMENTO DAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

É a emergência hipertensiva condição clínica grave que exige redução dos níveis pressóricos de forma rápida, em torno de 1 a 2 h, e deve ser realizada por via parenteral.

Caracteriza-se por lesão progressiva de órgãos-alvo, com risco iminente de morte.

Frente a essa situação emergencial nossa meta é a redução em 20 a 30% nos níveis pressóricos, minimizando-se assim o risco de vida para a mãe e mantendo-se o fluxo sanguíneo útero placentário.

A droga indicada é a hidralazina, via intravenosa, 5 mg a cada 15 minutos, em dose máxima de 30 mg. A opção medicamentosa frente à refratariedade à hidralazina é o nitroprussiato de sódio (0,25 a 10 µg/kg/min), utilizado em bomba de infusão com monitoração rigorosa da PA e sua suspensão assim que obtido o controle pressórico objetivado. Deve ser utilizado por curto período de tempo, pela toxicidade fetal por ele induzida.

CONDUTA OBSTÉTRICA

As pacientes hipertensas crônicas, bem controladas, poderão ser acompanhadas ambulatoriamente até 40 semanas, tendo-se o cuidado de avaliação da vitalidade fetal assim que atingida a sua viabilidade, em todas as consultas de pré-natal.

Quando da dificuldade de controle clínico ou sobreposição da DHEG, serão internadas e a gestação não deverá exceder 37 semanas.

Consideramos a possibilidade de interrupção da gestação antes, diante da impossibilidade de controle clínico materno, e isso é definido quando já estivermos utilizando três drogas anti-hipertensivas, em doses máximas preconizadas e 50% das medidas de PA ao longo das 24h, apresentarem PAD maior ou igual a 100 mmHg ou presença de quadro de emergência hipertensiva.

Outra situação de interrupção da gestação é o sofrimento fetal, diagnosticado pelos exames disponíveis para avaliação da vitalidade, como cardiotocografia, dopplervelocimetria e ultrassonografia, em idade gestacional considerada viável (situação dependente das condições neonatais de cada serviço).

A iminência de eclâmpsia e a síndrome HELLP associadas a HAC também são situações de interrupção da gestação.

As gestações das formas leves da DHEG poderão ser acompanhadas ambulatoriamente até 40 semanas, desde que as condições de vitalidade fetal permitam.

As formas graves deverão ser internadas no diagnóstico e assim deverão permanecer até o parto, que não deverá ocorrer após as 37 semanas. As gestações serão interrompidas antes, caso haja impossibilidade de controle clínico materno ou evolução para iminência de eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP, ou diante de sofrimento fetal.

TRATAMENTO DA ECLÂMPSIA

A medida inicial a ser tomada durante ou após uma crise convulsiva é a manutenção da oxigenação e a proteção da língua. Em seguida administra-se o sulfato de magnésio como terapêutica anticonvulsivante segundo o esquema preconizado por Pritchard et al.²³ (Figura 2).

ESQUEMA DE PRITCHARD

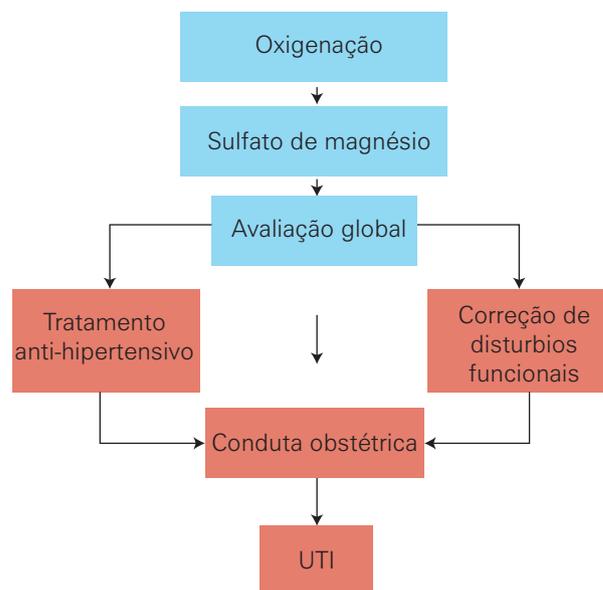
Feito o diagnóstico de eclâmpsia, segundo o esquema de Pritchard, devem ser administrados imediatamente 4 g de

sulfato de magnésio ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) a 20% (4 g), por via endovenosa em 20 minutos. Logo após, aplicam-se por via intramuscular 20 ml de sulfato de magnésio a 50% (10 g), metade em cada nádega. Posteriormente, a cada 4 horas, injetam-se 10 ml de sulfato de magnésio a 50% (5 g) por via intramuscular, alternando-se as nádegas. Este esquema (dito intramuscular) deve ser mantido por 24 horas após o parto ou a última convulsão (Tabela 2).

Na suspeita de intoxicação pelo íon magnésio identificada pela abolição dos reflexos patelares, ou frequência respiratória ≤ 14 irpm, ou diurese < 25 mL/h, contraindica-se a dose subsequente do $MgSO_4$ até que esses critérios sejam restabelecidos. O principal antídoto é o gluconato de cálcio 10% (10 mL a 10% lentamente).

Dentre outros esquemas anticonvulsivantes, sugerimos o esquema endovenoso proposto por Sibai et al.²⁴ por ser útil diante de quadro sugestivo de coagulopatia e/ou contagem de plaquetas abaixo de $50.000/mm^3$ (Figura 3).^{24,25}

Na persistência de convulsões ou nos casos confirmados de hemorragia intracraniana, iniciar o tratamento com fenilhidantoína: fenitoína 250 mg em 10 minutos, repetir o esquema a cada 30 minutos até completar 750 mg, manutenção com



UTI: unidade de terapia intensiva.

Figura 2. Tratamento clínico da eclâmpsia.

Tabela 2. Esquema de Pritchard: sulfato de magnésio ($MgSO_4 \times 7H_2O$)

Ataque

$MgSO_4$ (20%): 20 mL EV lento

$MgSO_4$ (50%): 20 mL EV profundo

Manutenção

$MgSO_4$ (50%): 10 ml IM profundo de 4 em 4 horas por 24 horas

Pritchard:

dose de ataque: 4 g EV em 3 – 5 minutos e 10 g IM
dose de manutenção: 2 – 3 g/h EV

Zuspan:

dose de ataque: 4 g EV em 5 – 10 minutos
dose de manutenção: 1 – 2 g/h EV

Sibai:

dose de ataque: 6 g EV em 20 minutos
dose de manutenção: 2 – 3 g/h EV

Figura 3. Esquemas de sulfato de magnésio.

100 mg intravenoso de 8 em 8 h enquanto se mantiver a venoclise, e após, 100 mg via oral de 8 em 8 h seguindo orientação do neurologista.²⁶

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME HELLP

O diagnóstico da síndrome HELLP é laboratorial e sua investigação está indicada nas formas graves das síndromes hipertensivas na gravidez, ou seja: na pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia e hipertensão arterial crônica com DHEG superajuntada.

Os critérios laboratoriais para o diagnóstico da síndrome HELLP são:

- 1) hemólise: esfregaço periférico anormal, bilirrubina total maior que 1,2 mg%, DHL maior que 600 U/L; e
- 2) enzimas hepáticas elevadas: TGO maior que 70 U/L; e
- 3) plaquetopenia: contagem de plaquetas menor que 100.000/mm³.

As gestantes com síndrome HELLP frequentemente apresentam dor epigástrica/hipocôndrio direito, perda de apetite, náuseas, vômitos e níveis pressóricos muito elevados.²⁷

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As principais situações clínicas que podem simular síndrome HELLP são a *esteatose hepática aguda da gravidez* (geralmente as pacientes apresentam hipoglicemia grave e coagulação intravascular disseminada), *síndrome hemolítica urêmica* (geralmente ocorre após o parto e predomina o comprometimento renal) e *púrpura trombocitopênica trombótica* (geralmente manifesta-se por alterações no comportamento consequente a comprometimento neurológico).

TRATAMENTO DA SÍNDROME HELLP

Deve-se combater a hipertensão arterial, fazer a profilaxia ou tratar as convulsões com sulfato de magnésio e corrigir a CIVD quando presente. Posteriormente, deve ser feita avaliação da vitalidade fetal.

A interrupção da gestação é o melhor e definitivo tratamento da doença, apesar de nem sempre propiciar melhores resultados neonatais, pois é comum a síndrome se instalar antes da 28ª semana. Assim sendo, existem muitas controvérsias e várias modalidades terapêuticas para tentar tratar ou reverter a síndrome HELLP.

O acompanhamento dessas gestantes ou puérperas impõe rigoroso controle dos níveis pressóricos, da intensidade da hemólise e da lesão hepática.

O diagnóstico de rotura hepática pode ser sugerido pela presença de choque hipovolêmico abrupto.^{28,29}

Administração de altas doses de corticoides é restrita a casos cuja interrupção da gestação tenha sido indicada por óbito fetal ou sofrimento de fetos inviáveis, exclusivamente com o intuito de melhorar as condições maternas laboratoriais e clínicas, principalmente pela elevação da contagem de plaquetas, levando a maior segurança no procedimento obstétrico. Utilizamos dexametasona 10 mg de 12 em 12 h por até 48 h desde que as condições clínicas maternas permitam.^{30,31}

A melhor via de parto para as pacientes com síndrome HELLP é a vaginal, visto que determina menor sangramento. No entanto, nem sempre o parto vaginal é possível, principalmente nos casos de colo uterino desfavorável.³² Na cesárea, a paciente deve estar rigorosamente monitorizada e deverá ser solicitada reserva de plaquetas. A anestesia de bloqueio é indicada para casos com plaquetopenia acima de 70.000/mm³ e sem Coagulação Intrevascular Disseminada (CIVD).³³

AValiação da vitalidade fetal nas síndromes hipertensivas

A avaliação fetal inicial deverá compreender estudo de:

- crescimento fetal (avaliado por meio de medida seriada de altura uterina e ultrassonografia mensal ou quinzenal);
- volume de líquido amniótico (índice de líquido amniótico);
- função placentária (avaliando a dopplervelocimetria de artérias umbilicais e uterinas);
- resposta hemodinâmica fetal a hipoxia (dopplervelocimetria de artéria cerebral média e ducto venoso);
- perfil biofísico fetal.

REFERÊNCIAS

1. Vega CEP, Kahlle S, Zugaib M. Maternal mortality due to arterial hypertension in São Paulo City (1995-1999). *Clinics*. 2007;62:679-84
2. Derham RJ, Hawkins DF, De Vries LS, et al. Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks; stepwise logistic regression analysis of prognostic factors. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(10):1173-81.
3. Report of the national High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
4. Zugaib M, Barros ACS, Kahlle S, et al. Mortalidade Materna por AVC nas formas não convulsivas da hipertensão na gestação. *J Bras Ginecol*. 1985;95(4):121-2.
5. Kahlle S, Zugaib M. Síndromes hipertensivas na gravidez. São Paulo: Atheneu, 1995.
6. Hughes EC (Ed). *Obstetric-gynecologic terminology*. Philadelphia: Davis, 1972. p.

7. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG*. 2004;111(4):298-302.
8. Kahhale S, Zugaib M, Carrara W, et al. Estudo comparativo de gestantes hipertensas crônicas tratadas e não tratadas com betabloqueador pindolol. *Ginecol Obstet Bras*. 1985;8(2):85-89.
9. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
10. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(2):159-67.
11. Zweifel P. Eklampsie. In *Handbuch der Geburtshilfe* vol 2. Ed. A Dederlein. Wiesbaden: Bergmann, 1916. p. 672-723.
12. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):499-506.
13. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):544-50.
14. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress-related preeclampsia: an evolutionary maladaptation in exaggerated stress during pregnancy? *Med Hypotheses*. 2003;60(3):328-31.
15. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 2002;23(5):359-72.
16. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J. Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensive pregnancies. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1976;3:687s-689s.
17. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002076.
18. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343(8898):619-29.
19. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 1998;338(11):701-5.
20. Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
21. Kozar E, Nikfar S, Costei A, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1623-30.
22. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1319-32.
23. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(7):951-63.
24. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(6):728-33.
25. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1966;9(4):954-72.
26. Dommissie J. Phenytoin sodium and magnesium sulphate in the management of eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(2):104-9.
27. Takiuti NH, Kahhale S, Carrara W, et al. Síndrome HELLP - Resultados materno-fetais. *Rev Latinoamericana de Perinatología*. 1994;14:13.
28. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(3):501-9.
29. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):924-8.
30. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(4):1148-53.
31. Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, et al. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(5):1591-8.
32. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, et al. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(1):59-65.
33. Vigil-De Gracia P, Silva S, Montufar C, et al. Anesthesia in pregnant women with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;74(1):23-7.

Correlação entre o índice de massa ventricular esquerda e a função endotelial em pacientes hipertensos

Correlation between left ventricular mass index and endothelial function in hypertensive patients

Francisco das Chagas Monteiro Júnior¹, Ronald Lopes Brito¹, Pedro Antônio Muniz Ferreira¹, Cacionor Pereira da Cunha Júnior¹, Adalgisa de Sousa Paiva Ferreira¹, Joyce Santos Lages¹, Natália Ribeiro Mandarino¹, José Bonifácio Barbosa¹, Natalino Salgado Filho², Valter Correia de Lima³

RESUMO

Fundamentos: Tanto a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) como a disfunção endotelial representam importantes fatores de risco cardiovascular. No entanto, a correlação entre HVE e disfunção endotelial tem sido pouco explorada e ainda é motivo de controvérsias. **Objetivo:** Investigar a correlação entre o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e a dilatação mediada por fluxo de artéria braquial (DMF), adotada como estimativa da função endotelial, em indivíduos hipertensos. **Materiais e Métodos:** Trata-se de estudo transversal envolvendo 94 hipertensos sem doença cardiovascular manifesta, com média de idade de $56,99 \pm 11,89$ anos, sendo 68,1% do sexo feminino. Todos os participantes foram submetidos a exame clínico, pesquisa de fatores de risco cardiovascular, dosagens bioquímicas, ecodopplercardiografia para determinação do IMVE e pesquisa da DMF por ultra-sonografia de alta resolução. Utilizou-se a regressão linear múltipla para pesquisa da associação entre IMVE e DMF. **Resultados:** A média do IMVE foi de $104,4 \pm 26,2$ g/m² e a da DMF, de $5,2 \pm 5,7\%$. Na análise de regressão linear simples, observou-se uma correlação inversa significativa entre o IMVE e a DMF ($\beta = -0,389$, $p = 0,007$). Após análise de regressão multivariada, a associação persistiu independentemente da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, proteína C reativa ultrasensível (PCR-US) e de outros fatores de risco cardiovascular. **Conclusão:** Observou-se correlação inversa significativa entre IMVE e DMF em hipertensos sem doença cardiovascular manifesta, independentemente da pressão arterial e do status inflamatório.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; hipertrofia ventricular esquerda; ventrículos do coração; endotélio; vasodilatação.

ABSTRACT

Background: Both left ventricular hypertrophy (LVH) and endothelial dysfunction represent important cardiovascular risk factors. However, the correlation between LVH and endothelial dysfunction has been little explored and is still a matter of controversies. **Objective:** To investigate the correlation between left ventricular mass index (LVMI) and flow-mediated dilation (FMD) of brachial artery, used as an estimative measure of endothelial dysfunction, in hypertensive patients. **Materials and Methods:** This is a cross-sectional study involving 94 middle-aged ($56,99 \pm 11,89$ years) hypertensive outpatients without overt cardiovascular disease, being 68,1% female. All the participants underwent clinical examination, biochemical analyses, search for cardiovascular risk factors, transthoracic echocardiography for the determination of LVMI and assessment of FMD using a high-resolution Doppler B-mode ultrasound equipment. A multiple linear regression model was used to analyse the association between LVMI and DMF. **Results:** Mean LVMI was $104,4 \pm 26,2$ g/m² and mean DMF, $5,2 \pm 5,7\%$. Using simple linear regression, it was observed a significant inverse correlation between LVMI and FMD ($\beta = -0,389$, $p = 0,007$). This association remained significant even after adjustment for systolic and diastolic blood pressure, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and many other cardiovascular risk factors. **Conclusions:** In these hypertensive patients without overt cardiovascular disease, it was observed a significant inverse correlation between LVMI and FMD, which was independent of blood pressure and inflammatory status.

KEYWORDS

Hypertension; hypertrophy left ventricular; heart ventricles; endothelium; vasodilation.

Recebido em: 30/05/2013. Aprovado em: 14/06/2013.

¹Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

²Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da UFMA – São Luís (MA), Brasil.

³Serviço de Cardiologia do Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Francisco das Chagas Monteiro Júnior – Rua Santa Luzia, 27 – Quintas do Calhau – CEP: 65072-008 – São Luís (MA), Brasil – E-mail: monteirojr@elo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) tem sido considerada um forte preditor independente de risco para morbimortalidade cardiovascular, embora os exatos mecanismos envolvidos nessa associação ainda não estejam totalmente esclarecidos.¹ Sua presença aumenta consideravelmente o risco de determinadas condições como infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca sistólica, insuficiência cardíaca diastólica e morte súbita, entre outras.² Além disso, a regressão da HVE parece reduzir, independentemente da pressão arterial, o risco cardiovascular.³

Embora já sejam bem conhecidos vários fatores determinantes da massa do ventrículo esquerdo, principalmente idade, hipertensão arterial e obesidade, sabe-se que a patogenia da HVE é bastante complexa, admitindo-se a existência de outros fatores ainda não conhecidos. Além disso, a HVE tem sido observada mesmo em normotensos e o seu valor prognóstico nestes indivíduos parece ser similar ao verificado em indivíduos hipertensos, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular convencionais.⁴

A possibilidade de a disfunção endotelial exercer um papel independente na patogenia da HVE tem sido levantada por estudos em modelos animais, em que a inibição da síntese de óxido nítrico se associou ao aumento da massa do ventrículo esquerdo.^{5,6} A introdução de uma técnica não invasiva de avaliação da função endotelial, a dilatação mediada por fluxo (DMF) em artéria braquial, representou um enorme avanço na pesquisa clínica da disfunção endotelial. A DMF reflete a regulação do tônus e diâmetro vascular mediada por fatores de contração e relaxamento, sendo o óxido nítrico o mais importante do último grupo.⁴ O valor da DMF como parâmetro de função endotelial tem sido corroborado por inúmeros estudos, nos quais a disfunção endotelial estimada por esta técnica se mostrou um preditor independente de eventos cardiovasculares.^{7,8}

No entanto, estudos pesquisando a correlação entre massa do ventrículo esquerdo e a DMF têm sido escassos, sendo ainda reportados resultados conflitantes, de modo que o tema ainda é motivo de debate. Por outro lado, os mecanismos propostos para a associação ainda não estão esclarecidos.^{4,9-12} Assim, o propósito do presente estudo foi pesquisar a associação entre massa do ventrículo esquerdo e disfunção endotelial, avaliada pela DMF, em uma população de indivíduos hipertensos sem doença cardiovascular manifesta.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal envolvendo pacientes hipertensos atendidos ambulatoriamente em uma liga universitária, os quais foram escolhidos por sorteio a partir da lista de pacientes cadastrados. Constituíram critérios de exclusão para participar da

pesquisa: incapacidade intelectual, recusa em participar e história e/ou evidência clínica de doença cardiovascular aterosclerótica.

Do recrutamento inicial (n = 101), foram excluídos 7 pacientes, devido à evidência de doença aterosclerótica manifesta, restando, pois, 94 indivíduos, os quais constituíram a amostra objeto deste estudo.

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese, incluindo a busca de fatores de risco cardiovascular, e exame físico, que incluiu medidas de circunferência abdominal, peso e altura. Tabagismo foi definido como o uso corrente ≥ 1 cigarro/dia. Sedentários foram definidos como aqueles indivíduos que realizavam menos de 30 minutos 3 vezes por semana de exercícios físicos. A circunferência abdominal foi obtida tendo como referência a menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca com fita métrica flexível e inelástica. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). A pressão arterial (PA) foi definida como a média das últimas duas de três medições, com esfigmomanômetro de mercúrio, tomadas a intervalos ≥ 2 minutos, após os participantes terem ficado sentados por, no mínimo, 5 minutos.¹³

Amostras venosas foram colhidas após jejum de 12 horas para as seguintes dosagens bioquímicas: hemograma, glicemia, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, proteína C reativa ultrasensível (PCR-US) e fibrinogênio. A taxa de filtração glomerular foi estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, sendo considerada reduzida quando $< 60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.¹⁴ A pesquisa de microalbuminúria foi realizada em urina de 24 horas.

O diagnóstico de diabetes mellitus foi definido mediante a ocorrência de qualquer dos seguintes critérios: glicemia de jejum $\geq 126 \text{ mg}/\text{dL}$, uso corrente de medicação hipoglicemiante e glicemia de 2 horas $\geq 200 \text{ mg}/\text{dL}$ em teste oral de tolerância à glicose. Foram rotulados como dislipidêmicos os indivíduos que relatavam o uso de hipolipemiantes ou que apresentavam valores de taxas lipídicas plasmáticas anormais, definidas como LDL-colesterol $\geq 160 \text{ mg}/\text{dL}$, HDL-colesterol $< 40 \text{ mg}/\text{dL}$ em homens e $< 50 \text{ mg}/\text{dL}$ em mulheres e/ou triglicérides $\geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$.¹⁵ Síndrome metabólica foi identificada de acordo com os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF).¹⁶

Todos os participantes foram submetidos à realização de ecodoppler cardiograma transtorácico e à medida, por ultra-sonografia de alta resolução, da DMF de artéria braquial, utilizando-se dois aparelhos da marca *General Electric*, modelo *Vivid3*.

A massa do ventrículo esquerdo foi estimada pela fórmula de Devereux e Reichek e corrigida para a superfície corporal, obtendo-se o IMVE em g/m^2 .¹⁷ Considerou-se HVE um IMVE $> 115 \text{ g}/\text{m}^2$ em homens e $> 95 \text{ g}/\text{m}^2$ em mulheres. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi analisada pelo cálculo

da sua fração de ejeção, pelo método de Teichholz et al.¹⁸ Os exames foram realizados por um único observador experiente, cego para os dados clínico-laboratoriais de cada paciente.

A DMF foi pesquisada utilizando-se um transdutor de 7,5 MHz com o paciente em repouso, em decúbito dorsal, pela técnica descrita a seguir: realiza-se inicialmente a medida do diâmetro da artéria braquial (diâmetro basal), a seguir estimula-se a isquemia por compressão pneumática da artéria braquial por 5 minutos e, por fim, repete-se aquela medida após 60 a 90 segundos da interrupção da compressão, durante a diástole (diâmetro máximo). O resultado é expresso em porcentagem segundo a seguinte fórmula: $DMF (\%) = [(diâmetro\ máximo) - (diâmetro\ basal) / diâmetro\ basal] \times 100\%$, sendo considerado normal quando se situa na faixa de 10 a 15%.¹⁹ Os exames foram realizados também por um único observador experiente, cego para os dados clínico-laboratoriais de cada paciente.

As variáveis qualitativas ou categóricas foram representadas por proporções (%) e as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão. A regressão linear simples foi utilizada para testar a associação entre as diversas variáveis clínico-laboratoriais e tanto o IMVE quanto a DMF de artéria braquial, bem como para a pesquisa da associação entre o IMVE e a DMF. A seguir realizou-se análise de regressão linear múltipla, tomando-se o IMVE como variável dependente e incluindo-se todas as associações com IMVE e/ou DMF com $p < 0,20$. Os dados foram processados e submetidos à análise estatística utilizando-se o programa SPSS 16.0 para Windows, adotando-se como significativo um $p < 0,05$.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os pacientes deram seu consentimento por escrito, após o devido esclarecimento do propósito do estudo.

RESULTADOS

A média de idade da população analisada foi de $56 \pm 11,8$ anos e houve predomínio de mulheres e não-brancos, observando-se ainda média dos níveis tensionais acima da normalidade, função renal predominantemente normal e prevalência de HVE em metade da amostra. Estas e outras características estão expressas na Tabela 1.

A Tabela 2 apresenta os coeficientes de correlação tanto para o IMVE como para a DMF na amostra geral. Associaram-se de forma significativa ao IMVE as variáveis PA diastólica, HDL-colesterol, ácido úrico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e à DMF, apenas a variável idade.

A média da massa do ventrículo esquerdo foi de $180,4 \pm 53,2$ g e a do IMVE, de $104,4 \pm 26,2$ g/m², sendo diagnosticada HVE em 52,9% dos pacientes. A média da DMF foi de $5,2 \pm 5,7\%$, sendo que 73,8% dos pacientes apresentavam disfunção endotelial por este critério. A presença concomitante de HVE e DMF baixa foi verificada em 40,7% dos pacientes.

Tabela 1. Características gerais da amostra.

	n (%)	Média ± DP
Idade (anos)		56,99 ± 11,89
Não-brancos	61 (64,9)	
Dislipidemia	65 (72,2)	
Tabagismo atual	9 (9,7)	
Sedentarismo	39 (41,5)	
Diabetes mellitus	13 (13,8)	
IMC (kg/m ²)		28,27 ± 5,04
PA sistólica (mmHg)		145,63 ± 18,85
PA diastólica (mmHg)		86,95 ± 11,83
Circunferência (cm)		
Homens		93,29 ± 9,18
Mulheres		92,85 ± 9,68
Glicemia em jejum (mg/dL)		102,78 ± 22,83
Hemoglobina glicosilada (%)		5,86 ± 0,56
Colesterol total (mg/dL)		205,26 ± 40,42
HDL-colesterol (mg/dL)		
Homens		42,52 ± 9,35
Mulheres		49,43 ± 12,24
LDL-colesterol (mg/dL)		132,03 ± 34,32
Triglicerídeos (mg/dL)		148,59 ± 81,38
Síndrome metabólica	50 (58,8)	
Clearance de creatinina		
Medido (mL/min/1,73 m ²)		95,7 ± 43,1
Estimado pela fórmula Cockcroft-Gault		90,3 ± 30,6
Microalbuminúria (mg/24 horas)		18,8 ± 56,4
PCR-US (mg/dL)		0,55 ± 0,7
Fibrinogênio (mg/dL)		319 ± 113,7
Fração de ejeção ventricular esquerda (%)		69,4 ± 7,4
Massa do ventrículo esquerdo (g)		180,4 ± 53,2
ÍMVE (g/m ²)		104,4 ± 26,2
HVE	45 (52,9)	
DMF (%)		5,2 ± 5,7

DMF: dilatação mediada por fluxo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IMC: índice de massa corpórea; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial; PCR-US: proteína C reativa ultra-sensível.

Tabela 2. Coeficientes das correlações para índice de massa do ventrículo esquerdo e para dilatação mediada por fluxo.

Variável	Para IMVE		Para DMF	
	r	Valor p	r	Valor p
Idade	0,009	0,934	-0,315	0,003
IMC	0,234	0,023	-0,072	0,504
PAS	0,169	0,104	-0,117	0,280
PAD	0,295	0,004	0,037	0,732
Colesterol total	-0,007	0,952	0,054	0,634
HDL-colesterol	-0,329	0,003	-0,001	0,991
LDL-colesterol	0,008	0,941	-0,015	0,901
Triglicérides	0,133	0,220	-0,038	0,738
Glicemia de jejum	0,108	0,119	-0,063	0,555
Ácido úrico	0,336	0,001	-0,216	0,051
Hematócrito	0,126	0,256	-0,026	0,822
Microalbuminúria	0,069	0,564	-0,187	0,127
Fibrinogênio	0,194	0,131	-0,002	0,991
PCR-US	0,186	0,103	-0,107	0,371
FEVE	-0,349	0,001	0,060	0,587
Creatinina	0,139	0,197	-0,157	0,160

DMF: dilatação mediada por fluxo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corpórea; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PCR-US: proteína C reativa ultra-sensível.

Tabela 3. Regressão linear multivariada utilizando-se o índice de massa do ventrículo esquerdo como variável dependente.

Variável	Valor de beta	Valor p
Idade	-0,068	0,628
IMC	0,125	0,353
PAS	0,321	0,077
PAD	0,524	0,006
Creatinina	0,112	0,355
Glicemia em jejum	0,044	0,714
Ácido úrico	0,133	0,316
HDL-colesterol	-0,163	0,187
PCR-US	0,125	0,275
Fibrinogênio	0,250	0,048
Microalbuminúria	0,160	0,165
FEVE	-0,139	0,164
DMF	-0,369	0,020

DMF: dilatação mediada por fluxo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corpórea; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PCR-US: proteína C reativa ultra-sensível.

À análise univariada, observou-se uma correlação linear significativa entre o IMVE e a DMF ($r = -0,389$, $p = 0,007$). No modelo de regressão linear multivariada, ajustada para sexo, cor e tabagismo, considerando-se o IMVE como variável dependente, a associação entre este e a DMF permaneceu significativa mesmo após a inclusão de todas as variáveis cujas associações com o IMVE e/ou com a DMF apresentaram um $p < 0,20$. As variáveis PA diastólica e fibrinogênio também se mostraram associadas de forma independente com o IMVE (Tabela 3).

DISCUSSÃO

No presente estudo, que analisou uma população de indivíduos hipertensos sem doença cardiovascular manifesta, predominantemente de meia idade e do sexo feminino, observou-se uma correlação linear negativa significativa entre o IMVE e a DMF de artéria braquial, uma medida estimativa da função endotelial. Tal associação foi mantida no modelo de regressão linear múltipla independentemente de inúmeras variáveis, incluindo características demográficas, pressão arterial, fatores de risco convencionais, marcadores inflamatórios e função renal.

A correlação entre IMVE e disfunção endotelial tem sido pouco explorada, permanecendo ainda como motivo de debate, face aos achados conflitantes encontrados na literatura. Pequenos estudos envolvendo pacientes hipertensos e utilizando técnicas diferentes para avaliação da resposta vascular têm reportado resultados diversos. Enquanto Perticone et al.,⁹ em pesquisa envolvendo apenas 65 pacientes sem tratamento anti-hipertensivo prévio, na qual a função vasomotora foi testada por meio da resposta vascular à acetilcolina (vasodilatador dependente do endotélio) e ao nitroprussiato de sódio (vasodilatador independente do endotélio), relataram que o IMVE estava inversamente relacionado à vasodilatação dependente do endotélio, Muiesan et al.,¹² em estudo abordando 94 pacientes (78 hipertensos) no qual o diâmetro da artéria braquial foi medido em repouso e tanto após hiperemia reativa quanto após uso sublingual de trinitroglicerina, não encontraram qualquer correlação entre IMVE e a resposta vasomotora. Já Olsen et al.,²⁰ em subestudo do LIFE envolvendo apenas 40 pacientes, todos hipertensos de longa data e com hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por ECG, verificaram também uma associação significativa entre IMVE e DMF, mas não entre IMVE e vasodilatação induzida por acetilcolina. Por outro lado, a associação entre IMVE e DMF não se mostrou independente da vasodilatação induzida por nitroglicerina.²⁰

O único estudo de grande porte já realizado correlacionando IMVE com DMF envolveu uma população geral, predominantemente de idade avançada, participante da coorte comunitária *The Northern Manhattan Study*, e, adotando a mesma metodologia, chegou a um resultado semelhante ao do presente estudo.⁴ Os autores descrevem uma correlação entre IMVE e DMF também independente de vários fatores potencialmente determinantes de aumento da massa do ventrículo esquerdo, como idade, índice de massa corpórea e a própria pressão arterial, sugerindo que a disfunção endotelial poderia representar um potencial fator de risco para o desenvolvimento da hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Sabe-se que a disfunção endotelial resulta dos efeitos cumulativos de inúmeros insultos que atuam sobre o sistema cardiovascular ao longo do tempo, de modo que a presença de disfunção endotelial reflete, na verdade, a atuação concomitante de vários processos, alguns possivelmente desconhecidos, que contribuem para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose, inclusive a própria hipertensão arterial.²¹

Assim, o achado de uma associação entre IMVE e DMF poderia nos fazer supor, em uma análise preliminar, que a elevação persistente da pressão arterial seria o fator determinante primário da mesma, uma vez que representa fator patogênico para ambas as condições. Neste estudo, no entanto, verificou-se que a associação persistiu mesmo após ajuste para pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, o que sugere que o efeito hemodinâmico não seja o principal responsável por tal associação.

Por outro lado, apesar de haver estudos demonstrando associação entre a PCR-US, um reconhecido marcador de atividade inflamatória, e tanto a HVE como a disfunção endotelial,²²⁻²⁵ o que poderia também sugerir um papel patogênico importante do status inflamatório como elo entre estas duas condições,⁴ nesta pesquisa a associação entre IMVE e DMF mostrou-se também independente dos marcadores de inflamação aqui pesquisados, ou seja, a PCR-US e o fibrinogênio.

Desta forma, os mecanismos fisiopatológicos precisos da associação entre IMVE e disfunção endotelial permanecem incertos. Uma possível explicação envolve o papel protetor do óxido nítrico, conforme sugerido por estudos experimentais nos quais a inibição da óxido nítrico sintase foi capaz de induzir hipertrofia ventricular esquerda independentemente dos níveis de pressão arterial.^{5,6} Segundo este princípio, a deficiência de óxido nítrico, resultante da disfunção endotelial, exporia cardiomiócitos e fibroblastos a uma maior resposta hipertrófica frente a agentes estimulantes como a angiotensina II.²⁶

Um outro mecanismo apontado atuaria de forma indireta: a deficiência de óxido nítrico, uma vez acarretando aumento do tônus da musculatura lisa vascular e, concorrendo, assim, para aumento da rigidez arterial sistêmica, tem como consequência final o aumento da pressão sistólica central, via reflexão precoce das ondas de pulso, o que promove, como já estabelecido, aumento do estresse parietal, um reconhecido fator patogênico para hipertrofia ventricular.⁴ A independência da associação, entre IMVE e DMF, em relação à pressão arterial, verificada no presente estudo, como comentado acima, no entanto, fala contra este último mecanismo.

Por outro lado, o motivo pelo qual pacientes com HVE estão sob risco cardiovascular aumentado, independentemente da hipertensão, também permanece incerto. Similarmente ao que foi exposto em relação à disfunção endotelial, tem-se sugerido que a hipertrofia ventricular possa ser também reflexo dos danos proporcionados pela atuação concomitante de inúmeros fatores.²⁷ Sendo assim, um miocárdio hipertrófico associado a um endotélio disfuncionante, incapaz de responder adequadamente às necessidades aumentadas de oxigênio do primeiro, pode ser um mecanismo que explique o maior risco cardiovascular de pacientes hipertensos com HVE.

Por fim, o presente estudo foi, de acordo com a literatura pesquisada, o único a demonstrar independência da associação entre IMVE e DMF em relação a marcadores inflamatórios. No entanto, algumas limitações precisam ser consideradas. Por se tratar de um estudo transversal, não se pode estabelecer relação de causalidade para a associação aqui demonstrada. A população analisada constituiu-se por indivíduos hipertensos predominantemente de meia idade, sendo os resultados

obtidos, portanto, aplicáveis apenas a esse perfil de pacientes. Outros possíveis fatores capazes de influenciar a associação, como resistência insulínica e tratamento farmacológico, não foram aqui pesquisados. Como a avaliação da vasodilatação dependente da musculatura lisa vascular com uso de nitrato não foi realizada, não foi possível determinar a participação da disfunção da musculatura lisa vascular na medida da dilatação mediada por fluxo.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou uma correlação negativa significativa entre IMVE e DMF em pacientes hipertensos sem doença cardiovascular manifesta, de forma independente da pressão arterial, do status inflamatório e de vários outros fatores de risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J*. 2000;140(6):848-56.
2. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens*. 2011;2011:495349.
3. Braz NJ. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension-does it reduce cardiovascular risk? *Rev Port Cardiol*. 2005;24(7-8):1007-13.
4. Hasegawa T, Boden-Albala B, Eguchi K, et al. Impaired flow-mediated vasodilatation is associated with increased left ventricular mass in a multiethnic population. The Northern Manhattan Study. *Am J Hypertens*. 2010;23(4):413-19.
5. Sanada S, Node K, Minamino T, et al. Long-acting Ca²⁺ blockers prevent myocardial remodeling induced by chronic NO inhibition in rats. *Hypertension*. 2003;41(4):963-7.
6. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, et al. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 2001;104(11):1286-91.
7. Lind L. Arterial compliance and endothelium-dependent vasodilation are independently related to coronary risk in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(6):373-7.
8. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multiethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(6):502-9.
9. Perticone F, Maio R, Ceravolo R, et al. Relationship between left ventricular mass and endothelial-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Circulation*. 1999;99(15):1991-6.
10. Sung J, Ouyang P, Bacher AC, et al. Peripheral endothelium dependent flow-mediated vasodilation is associated with left ventricular mass in older persons with hypertension. *Am Heart J*. 2002;144(1):39-44.
11. Millgard J, Hagg A, Kahan T, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with attenuated endothelium dependent vasodilation in hypertensive men. *Blood Press*. 2000;9(6):309-14.
12. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Flow-mediated dilatation of the brachial artery and left ventricular geometry in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(3 Pt 2):641-7.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
15. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl I):1-19.
16. Alberti G, Shaw J, Zimmet P. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice*. 2005; 50(3):31-33.
17. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55(4):613-8.
18. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976; 37: 7-11
19. Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25(7-8):640-3.
20. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with reduced vasodilatory capacity in the brachial artery in patients with longstanding hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press*. 2002;11(5):285-92.
21. Vita JA., Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation*. 2002;106(6):640-2.
22. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2764-9.
23. Conen D, Zeller A, Pfisterer M, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2006; 97(2):249-52.
24. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(9):1000-6.
25. Vita JA, Keaney JF Jr, Larson MG, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110(23):3604-9.
26. Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, et al. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibits the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest*. 1998;101(4):812-8.
27. Mehta SK, Rame JE, Khera A, et al. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension*. 2007;49(6):1385-91.

Associação entre cintura abdominal e periodontite em indivíduos hipertensos

Association between waist circumference and periodontitis in hypertensive individuals

Mara Lúcia Macedo-Paizan¹, Renan Oliveira Vaz-de-Melo¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco cardiovascular, incluindo elevação da pressão arterial (PA), dislipidemia, hiperglicemia e alteração da cintura abdominal (CA). Alterações metabólicas comumente encontradas em indivíduos hipertensos podem coexistir na doença periodontal (DP). Assim, esse estudo teve como objetivos avaliar a presença de DP em indivíduos hipertensos e associá-la aos critérios diagnósticos de SM. Os hipertensos foram investigados por meio de questionários, exames clínicos periodontais e testes bioquímicos. Noventa e sete indivíduos foram selecionados e divididos de acordo com a presença ou ausência de DP. Medidas da PA sistólica e diastólica, da CA e do índice de massa corporal (IMC), além de exames bioquímicos foram comparados entre os dois grupos. O modelo de regressão logística foi ajustado para variáveis que apresentaram significância estatística ao teste t. Os resultados foram considerados significantes quando valor $p < 0,05$. Foram estudados 62 hipertensos sem DP e 35 com DP. Hipertensos com DP apresentaram maior número de critérios diagnósticos da SM do que hipertensos sem DP (2,7 x 2,2; respectivamente, $p = 0,025$). A prevalência de SM foi maior no grupo de hipertensos com DP (52,9 versus 33,9%), embora não significativa. Hipertensos com DP apresentaram maior nível de glicemia e de CA do que aqueles sem DP. À regressão logística, indivíduos hipertensos com CA > 108 cm apresentaram risco 4 vezes maior de terem DP. Não houve diferença entre os quartis em relação à glicemia. Doença periodontal em indivíduos hipertensos se associa à hiperglicemia e, especialmente, à cintura abdominal aumentada, os quais são parâmetros diagnósticos de síndrome metabólica.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; periodontite; síndrome metabólica, circunferência da cintura.

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) is a set of cardiovascular risk factors, including elevated blood pressure (BP), dyslipidemia, hyperglycemia and changes in waist circumference (WC). Metabolic abnormalities commonly found in hypertensive individuals can coexist in periodontal disease (PD). Thus, this study aimed to evaluate the presence of PD in hypertensive individuals and associate it with the diagnostic criteria for MS. The hypertensive patients were investigated by questionnaires, clinical periodontal and biochemical tests. Ninety-seven subjects were selected and divided based on the presence or absence of PD. Measures of systolic and diastolic BP, WC and body mass index (BMI), and biochemical tests were compared between the two groups. The logistic regression model was adjusted for variables that showed statistical significance t test. Results were considered significant when $p < 0.05$. We studied 62 hypertensive patients without PD and 35 with PD. Hypertensive patients with PD showed greater number of diagnostic criteria of MS than hypertensive individuals without PD (2.7 versus 2.2, respectively, $p = 0.025$). The prevalence of MS was higher in hypertensive patients with PD (52.9 versus 33.9%), although not statistically significant. Hypertensive patients with PD had higher serum glucose and WC than those without PD. In logistic regression, hypertensive subjects with WC > 108 cm showed four times greater risk of having PD. There was no difference between quartiles relative to glycemia. Periodontal disease in hypertensive patients is associated with hyperglycemia and, especially, increased waist circumference, which are diagnostic parameters of metabolic syndrome.

KEYWORDS

Hypertension; periodontitis; metabolic syndrome; waist circumference.

Recebido em: 01/07/2013. Aprovado em: 22/07/2013.

¹Departamento de Medicina I da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: José Fernando Vilela-Martin – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.416 – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: vilelamartin@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Cerca de 100 milhões de indivíduos em todo o mundo são portadores de periodontite ou doença periodontal (DP) de moderada a grave, com 30% daqueles com mais de 50 anos apresentando DP grave.¹ A prevalência e a gravidade da doença aumentam com a idade; geralmente, os indivíduos não procuram auxílio devido ao seu início insidioso e livre de sintomas. A placa bacteriana ou biofilme, ao destruir o epitélio da bolsa periodontal, rompe a barreira que a isola do tecido conjuntivo e, conseqüentemente, da circulação sanguínea, o que pode colocar elementos nocivos na corrente sanguínea. Portanto, DP é uma doença infecciosa que cursa com ativação de células inflamatórias em efeito cascata, podendo resultar em sequelas locais e efeitos sistêmicos importantes.

Trabalhos epidemiológicos indicam que as bactérias da cavidade oral podem ser importantes não apenas na endocardite, mas em várias outras doenças como parto prematuro,² diabetes mellitus (DM),³ doença renal⁴ e, inclusive, no processo aterosclerótico.⁵⁻⁷ A doença aterosclerótica se inicia na adolescência e progride de acordo com os fatores de risco associados, tais como, susceptibilidade genética, sexo, idade, tabagismo, nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), hipertensão arterial, obesidade e diabetes.⁸ As evidências experimentais e clínicas mostram que a doença aterosclerótica se associa à disfunção endotelial.^{9,10} A DP também pode se associar à significativa disfunção endotelial e posterior processo aterosclerótico, que cursa com aumento do risco futuro de doenças cardiovasculares (DCVs).^{7,11}

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a mais prevalente de todas as DCVs, acometendo mais de 36 milhões de brasileiros adultos, sendo o principal fator de risco para comprometimento cardiovascular e cerebrovascular, além de representar a 3ª causa de incapacidade física.^{12,13} Estima-se que a hipertensão esteja envolvida de forma direta ou indireta, em 50% das mortes por DCVs.^{14,15} Como existe uma correlação bem conhecida entre o processo inflamatório gerado pela periodontite e disfunção endotelial, é possível que também possa haver interação entre DP e HAS.

A síndrome metabólica (SM) representa um conjunto de fatores de risco cardiovascular que incluem obesidade, intolerância à glicose ou diabetes, hiperinsulinemia, hipertensão e dislipidemia. Assim, alterações metabólicas comumente encontradas em indivíduos hipertensos podem coexistir na DP e o processo inflamatório subjacente pode influenciar no controle da PA e, conseqüentemente, no desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo. Assim,

este estudo teve como objetivos avaliar os componentes da síndrome metabólica em grupo de hipertensos com e sem periodontite e investigar a relação entre periodontite e síndrome metabólica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 97 indivíduos hipertensos com e sem periodontite acompanhados em ambulatório especializado de hipertensão arterial de um hospital universitário. Todos os hipertensos que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Foram excluídos pacientes cujas condições físicas impediram o exame bucal, como as coagulopatias, e indivíduos que apresentaram história ou risco aumentado de endocardite infecciosa, como valvulopatias. Também foram excluídos aqueles com creatinina > 1,5 mg/dL e em tratamento para outras infecções, tais como pneumonia, infecção do trato urinário, celulite, etc, além da não concordância em participar do estudo.

Os indivíduos hipertensos preencheram os critérios da VI diretriz de hipertensão (PA \geq 140 x 90 mmHg ou submetidos a tratamento anti-hipertensivo com PA controlada).¹⁶ Foram considerados diabéticos aqueles que já apresentavam o diagnóstico, com duas dosagens de glicemia de jejum \geq 126 mg/dL ou com glicemia 2 horas após dextrosol alterada.¹⁷⁻¹⁹ A glicemia foi identificada pela dosagem colorimétrica no aparelho Dimension RXL, utilizando o reagente Dade Behring.

Procurou-se determinar a presença de síndrome metabólica (SM) nos indivíduos estudados, utilizando os critérios diagnósticos preconizados pela classificação do *The National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATPIII).²⁰

EXAME CLÍNICO INTRA-ORAL

Os pacientes foram examinados por uma única odontóloga em consultório localizado no ambulatório. Todos os pacientes foram submetidos à anamnese específica e exame clínico intra-oral. A sonda utilizada para a coleta de dados foi a sonda periodontal da marca Hu-Friedy # PC 15/11BBR onde somente a ponta milimetrada foi inserida na bolsa periodontal ou junto à extensão radicular. Foram analisadas 6 faces por dente de todos os dentes presentes: méso-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, médio-lingual, disto-lingual.

Os índices periodontais ou parâmetros clínicos utilizados foram:

1. Nível de Profundidade de Bolsa (NPB) (ou profundidade clínica de sondagem): distância da margem ao fundo da

- bolsa gengival, sendo determinada com o uso de sonda milimetrada.²¹
- Nível de Inserção Clínica (NIC): obtido pela distância entre a junção amelocementária e a posição em que se inserindo a sonda, sua ponta encontrava resistência.²¹
 - Índice Gengival (IG): foi utilizado o índice de sangramento de Ainmo & Bay, fazendo uso de uma sonda para evidenciar presença ou ausência de sangramento em todas as faces dos dentes em até dez segundos após a sondagem delicada da abertura do sulco gengival.²²
 - Índice de Placa (IP): foi obtido pelo Índice de Placa Visível (IPV) de Ainmo & Bay para constatar a presença ou não de placa visível após evidenciação com corante específico em ambas as arcadas, considerando todos os dentes, ou pelo uso do índice elaborado por Løe, no qual, a constatação da placa bacteriana faz-se pelo deslizamento de sonda exploradora pela margem gengival, suavemente, também por todas as faces dos dentes presentes.²²

Classificamos como portador de doença periodontal ativa se o indivíduo, com pelo menos 6 dentes para avaliação, apresentasse 50% ou mais de sítios sangrantes e/ou 30% ou mais de sítios com perda de inserção acima de 5 mm, independente do índice de sangramento e/ou 30% ou mais de sítios com profundidade de bolsa acima de 3 mm, independente do índice de sangramento.

ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com auxílio do programa estatístico GraphPad InStat. Inicialmente, realizou-se análise descritiva. Para as variáveis contínuas com distribuição gaussiana foram utilizados cálculos de média e desvio-padrão aplicando-se testes paramétricos (*t*-Student) e para variáveis nominais, discretas ou então contínuas, mas sem distribuição gaussiana, aplicaram-se testes não-paramétricos. O modelo de regressão logística foi realizado para variáveis que apresentaram significância estatística ao teste *t*. Erro alfa de 5% foi considerado significativo, com valores de *p* menores ou iguais a 0,05.

RESULTADOS

Foram estudados 35 pacientes hipertensos com periodontite e 62 sem periodontite, com média de idade $55,0 \pm 11,7$ e $56,4 \pm 12,7$ anos, respectivamente. A Tabela 1 mostra os dados demográficos, bioquímicos, de pressão arterial, prevalência de diabetes, de síndrome metabólica e de eventos cardíaco e cerebrovasculares em indivíduos do grupo de hipertensos dentados com e sem periodontite. Observa-se que o grupo de

hipertensos com periodontite apresentou maior média de glicemia ($p = 0,02$) e de cintura abdominal ($p = 0,03$) do que o grupo de hipertensos sem periodontite. O número de critérios de síndrome metabólica foi significativamente maior no grupo com periodontite do que no grupo sem periodontite, apesar de não haver diferença quanto à prevalência de SM entre os dois grupos ($52,9$ versus $33,9\%$, respectivamente). O grupo sem periodontite apresentou maior frequência de tabagismo do que o grupo com periodontite ($p = 0,039$). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos outros parâmetros avaliados.

Em seguida, foi realizada regressão logística das variáveis que apresentaram significância estatística. A Tabela 2 mostra a comparação entre hipertensos com e sem periodontite referente às variáveis glicemia e CA distribuídas em quartis. Pode-se notar que hipertensos com CA > 108 cm (4º quartil) têm risco 4 vezes maior de apresentar DP. Não houve diferença entre os quartis em relação à glicemia.

Tabela 1. Dados demográficos, bioquímicos, de pressão arterial, prevalência de diabetes, síndrome metabólica e de eventos cardíaco e cerebrovasculares em indivíduos hipertensos com e sem periodontite.

Variável	Com periodontite	Sem periodontite	Valor p
	(n = 35) n (%)	(n = 62) n (%)	
Idade – média ± DP	55,0 ± 11,7	56,4 ± 12,7	NS
Sexo (M/F)	15/20	37/25	NS
Tabagismo)	0 (0,0)	7 (11,3)	0,039
Etilismo	9 (14,5)	2 (5,7)	NS
Prevalência de DM	12 (34,3)	13 (21,0)	NS
Eventos cerebrovasculares	8 (22,9)	14 (22,5)	NS
Eventos cardiovasculares	6 (17,1)	17 (27,4)	NS
Eventos totais	13 (37,1)	25 (40,3)	NS
Prevalência de SM	18 (52,9)	21 (33,9)	NS
	média ± DP	média ± DP	
Nº de critérios de SM	2,7 ± 1,1	2,2 ± 0,9	0,025
IMC	31,2 ± 6,8	28,9 ± 5,5	NS
Cintura abdominal	106,4 ± 16,9	98,6 ± 12,1	0,03
Média PAS 24h	142,8 ± 22,4	135,9 ± 15,2	NS
Média PAD 24h	88,7 ± 14,9	83,0 ± 11,2	NS
Colesterol total	198,0 ± 46,9	187,3 ± 42,4	NS
HDL-colesterol	58,7 ± 13,8	57,0 ± 13,9	NS
LDL-colesterol	111,4 ± 35,0	107,1 ± 33,8	NS
Triglicérides	140,3 ± 70,2	116,0 ± 63,2	NS
Glicemia	129,1 ± 72,4	99,4 ± 24,1	0,02
Creatinina	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,4	NS

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; SM: Síndrome Metabólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; NS: não significante.

Tabela 2. Regressão logística de variáveis glicemia e cintura abdominal de acordo com divisão em quartis, comparando hipertensos com e sem doença periodontal.

Variável	b	Erro Padrão	Odds Ratio (IC95%)	Valor p
Glicemia (Ref: 1º quartil: até 87 mg/dL)				
2º quartil (87 – 97 mg/dL)	-0,054	0,627	0,95 (0,28 – 3,24)	NS
3º quartil (97 – 108,5 mg/dL)	0,384	0,628	1,47 (0,43 – 5,04)	NS
4º quartil (≥ 108,5 mg/dL)	1,111	0,605	3,04 (0,93 – 9,95)	NS
CA (Ref: 1º quartil: até 90 cm)				NS
2º quartil (90 – 100 cm)	0,527	0,662	1,69 (0,46 – 6,21)	NS
3º quartil (100 – 108 cm)	0,239	0,693	1,27 (0,33 – 4,95)	NS
4º quartil (≥ 108 cm)	1,463	0,662	4,32 (1,18 – 15,83)	0,027

DP: Doença Periodontal; Ref: Referência; CA: Cintura Abdominal; NS: não significante.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a presença de síndrome metabólica em grupo de hipertensos com e sem periodontite e investigou a relação entre periodontite e os componentes da SM. Hipertensos com periodontite apresentaram maior média glicêmica e maior cintura abdominal do que o grupo de hipertensos sem periodontite. Não houve diferença de prevalência de SM entre os dois grupos estudados.

Dados experimentais, epidemiológicos e de intervenção apoiam a hipótese de que periodontite provocaria um estado basal de baixo grau de inflamação sistêmica.²³ Esta hipótese afirma que este estado pró-inflamatório, caracterizado por um aumento nos mediadores inflamatórios como TNF-alfa, pode induzir resistência à insulina e interferir nos efeitos anti-inflamatórios da própria insulina, além de promover maior inflamação devido ao aumento da liberação de ácidos graxos livres (essencialmente derivados de lipólise). Esse estado pró-inflamatório também leva a um aumento no estresse oxidativo, com o potencial de prejudicar vários outros mecanismos biológicos.²⁴⁻²⁶ Os produtos desta oxidação podem aumentar a adesão de neutrófilos e a quimiotaxia, promover estado de glicação avançada e seus produtos finais, o que pode resultar em degeneração e danos no tecido periodontal.²⁷

É conhecido que a obesidade é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Por sua vez, estudos têm mostrado que DP é mais prevalente em diabéticos,²⁸ podendo representar uma complicação.²⁹ No entanto, poucos relatos correlacionam a intolerância à glicose à periodontite. Saito et al.³⁰ relataram associação entre profundidade da bolsa e maior intolerância à glicose. Parece que a DP afeta o status de controle da glicemia, sendo que a posterior evolução para intolerância à glicose aumenta o risco de DCVs. Em homens japoneses acima de 50 anos com grande perda óssea alveolar, o risco de apresentar intolerância à glicose foi 4 vezes maior.³¹⁻³² Ambas as condições mostram aumento dos níveis séricos de produtos derivados de dano oxidativo, com

um estado pró-inflamatório provavelmente influenciando um ao outro bidirecionalmente.³³ A condição de pré-diabetes parece piorar a periodontite, associando-se à deterioração do metabolismo da glicose em ratos obesos, sugerindo progressão para diabetes. Além disso, a periodontite também afetou a regulação da glicose em ratos magros.³⁴

Temos que destacar algumas limitações de nosso estudo. Primeiramente, em estudos observacionais muitos fatores de risco tradicionais, tais como idade, tabagismo e diabetes, parecem ser comuns a ambos os grupos, isto é, periodontite e DCVs. Além disso, ambas as condições são influenciadas por fatores como o nível da educação, características sócio-demográficas, estilo de vida, fatores de risco cardiovascular, história familiar, renda mensal, estresse psicossocial, bem como o isolamento social.³⁵ Em segundo posto, a natureza transversal deste estudo não permitiu interpretações de causalidade, que parece ser fortemente afetada pela inadequação das atuais definições de periodontite e o uso de múltiplos critérios clínicos para verificar sua gravidade. Apesar das limitações, deve-se notar que nossos resultados enfatizam o possível impacto que a saúde oral ruim pode ter sobre os parâmetros sistêmicos metabólicos com implicações importantes para a saúde pública.

Em conclusão, estes resultados sugerem que indivíduos hipertensos com doença periodontal apresentam associação com hiperglicemia e, especialmente, cintura abdominal, os quais são parâmetros diagnósticos de síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

- MacNabb H, Mombelli A, Gmür R, et al. Periodontal pathogens in the shallow pockets of immigrants from developing countries. *Oral Microbiol Immunol.* 1992;7(5):267-72.
- Herrera JA, Parra B, Herrera E, et al. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2007; 25(7):1459-64.
- Mackenzie RS, Millard HD. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc.* 1963;66:192-8.
- Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN, et al. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *J Periodontol.* 2008;79(9):1670-8.

5. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontol Res.* 1999;34(7):346-52.
6. Deliaris EM, Madianos PN, Kadoma W, et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J.* 2004;147(6):1005-9.
7. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):9-15.
8. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001;28(9):865-8.
9. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-75.
10. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):1-8.
11. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998;98(8):731-3.
12. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações sobre saúde: Mortalidade [Internet]. [acesso em 2012 Mar 23]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10sp.def>
13. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações sobre saúde. Morbidade [Internet]. [acesso em 2013 Mar 23]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
14. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(21):1392-400.
15. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J.* 1999;138(3 Pt 2):211-9.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):S5-S10.
18. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-67.
19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med.* 2002;346(6):393-403.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
21. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
22. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index systems. *J Periodontol.* 1967;38(6):610-6.
23. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809-20.
24. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes.* 2003;52(12):2882-7.
25. Dandona P, Ajlaja A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25(1):4-7.
26. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4963-71.
27. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):88.
28. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997;14:216-48.
29. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(1):329-34.
30. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2004;83(6):485-90.
31. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, et al. The extent of alveolar bone loss is associated with impaired glucose tolerance in Japanese men. *J Periodontol.* 2006;77(3):392-7.
32. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2007;43:254-66.
33. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, et al. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *Dent Res.* 2009;88(6):503-18.
34. Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, et al. Periodontitis is associated with aggravation of prediabetes in Zucker fatty rats. *J Periodontol.* 2007;78(3):559-65.
35. Ayo-Yusuf OA, Ayo-Yusuf IJ. Association of tooth loss with hypertension. *S Afr Med J.* 2008;98(5):381-5.

Avaliação da massa ventricular esquerda em hipertensos com tolerância à glicose diminuída

Evaluation of left ventricular mass in hypertensive patients with decreased glucose tolerance

Regina Maria Fernandes¹, João Pimenta¹, Luciano Cavichio¹, Maria Teresa Nogueira Bombig², Dilma de Souza², Francisco de Assis Costa², Paula Burgos², William da Costa², Francisco H. Fonseca², Rui Póvoa²

RESUMO

Fundamentos: cresce em importância a relação entre níveis glicêmicos aumentados, porém não diabéticos (tolerância à glicose diminuída - TGD), fator de risco cardiovascular e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Objetivo: avaliar a massa do ventrículo esquerdo (MVE) em pacientes hipertensos sob tratamento ambulatorial e com TGD. Materiais e métodos: foram avaliados 358 pacientes hipertensos (com média de idade 59 ± 11 anos), divididos em três grupos: grupo I (hipertensos); grupo II (hipertensos com TGD) e grupo III (hipertensos com diabetes tipo 2). Em todos os pacientes foi realizado o ecocardiograma e utilizada a fórmula de Devereux para o cálculo da massa do ventrículo esquerdo (MVE). Para o índice de MVE (IMVE) foram considerados valores normais de até 89 e 103 g/m² para mulheres e homens, respectivamente. Utilizou-se o teste estatístico ANOVA complementado pelo teste de Tukey e Bonferroni para detectar diferenças entre os grupos. Resultados: a média do IMVE foi de $110,2 \pm 33,0$; $117,6 \pm 30,1$ e $128,0 \pm 46,8$ g/m² nos grupos I, II e III, respectivamente, sendo que 65,1% (grupo I), 74,6% (grupo II) e 80,5% (grupo III) dos pacientes apresentaram aumento do IMVE. Não houve diferença estatística no aumento de IMVE entre os grupos I e II, mas foi significativamente maior no grupo III, quando comparado com o grupo I. Conclusões: o grupo dos pacientes hipertensos com TGD (grupo II) não apresentou aumento de MVE estatisticamente significativo em relação aos não intolerantes (grupo I) e o grupo de pacientes hipertensos e diabéticos apresentou aumento significativo da MVE em relação ao grupo de hipertensos (grupo I).

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; diabetes mellitus; hipertrofia ventricular esquerda.

ABSTRACT

Background: It is growing in importance the correlation between elevated glycemic levels (impaired glucose tolerance) but no overt diabetes and the risk factor of cardiovascular disease and increased cardiac mass. Objective: We sought to determine the left ventricular mass (LVM) in hypertensive patients under treatment and with impaired glucose tolerance (IGT). Materials and methods: 358 patients were evaluated (mean age 59 ± 11 years) separated in three groups: group I (hypertension); group II (hypertension and IGT) and group III (hypertension and diabetes mellitus 2). Echocardiograms were performed in all patients and the left ventricular mass index (LVMI) was calculated using the Devereux's criteria and values greater than 110 and 134 g/m² for women and man, respectively, were considered for left ventricular hypertrophy. The statistic methods ANOVA together with Tukey and Bonferroni tests were executed to detect differences among groups. Results: $110,2 \pm 33,0$; $117,6 \pm 31,0$ and $128,0 \pm 46,8$ g/m² were the mean of LVMI for groups I, II and III, respectively. The increasing of LVM was 65,1% (group I), 74,6% (group II) and 80,5% (group III). There was not statistic difference between groups I and II in relation to increasing of LVMI, but it was significantly greater in group III. Conclusions: The increasing of LVMI was not observed in the impaired glucose tolerance hypertensive patients when compared with normoglycemic hypertensive patients and the increasing of LVMI was significant in diabetic hypertensive patients.

KEYWORDS

Hypertension; diabetes mellitus; hypertrophy, left ventricular.

Recebido em: 15/04/2013. Aprovado em: 14/09/2013.

¹Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – São Paulo (SP), Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Regina Maria Fernandes – Rua Professor Lúcio Martins Rodrigues, 676 – CEP: 05621-030 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: re.net29@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é, indubitavelmente, um forte preditor de risco para morbimortalidade cardiovascular.¹⁻⁴

Dos fatores etiológicos, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a maior determinante do aumento da massa do ventrículo esquerdo (MVE).⁵ Fatores hemodinâmicos, neuro-humorais, ambientais e genéticos contribuem, em graus variados, para o desenvolvimento da HVE, sendo que a HAS ocupa o mais importante papel etiopatogênico. Porém, outros fatores podem estar relacionados, tais como sexo, idade, obesidade, dislipidemia, exercícios físicos e aspectos hormonais.^{6,7} Também a hereditariedade⁸ e o uso de álcool⁹ podem explicar as alterações da MVE.

A ecocardiografia (ECO) apresenta uma sensibilidade maior do que o eletrocardiograma (ECG) para o diagnóstico de HVE. Um estudo multicêntrico mais recente, o *MAVI Study (MASSa Ventricolare sinistra nell'Ipertensione)* demonstrou que a prevalência de HVE na HAS não-complicada foi de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ECO, com uma prevalência maior em homens jovens e mulheres mais idosas, sendo que após os 70 anos de idade esta diferença é anulada.¹⁰

A HVE, uma vez detectada, não importando o método diagnóstico empregado, é considerada um forte preditor de aumento da incidência de vários eventos cardiovasculares no futuro (doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva – ICC –, acidente vascular cerebral – AVC – ou ataque isquêmico transitório e claudicação intermitente) independentemente de outros fatores de riscos clássicos para doença cardiovascular tais como HAS, tabagismo e dislipidemia.^{2-4,11} Observou-se ainda, que o desenvolvimento da fibrilação atrial, arritmias ventriculares e morte súbita são mais frequentes em pacientes com HVE.^{12,13}

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento da HVE. Além disso, acelera o aparecimento da HVE em pacientes hipertensos principalmente em mulheres.¹⁴⁻¹⁶

Contudo, pacientes hipertensos com intolerância à glicose apresentavam alto grau de HVE.¹⁷ Também foi demonstrada disfunção diastólica cardíaca, na ausência de hipertrofia, em pacientes com intolerância à glicose.^{17,18} Chaturvedi et al.,¹⁹ comparando alterações do ventrículo esquerdo (VE) associada com intolerância à glicose em caribenhos africanos e em europeus, na Inglaterra, notaram que existia uma ligação entre as estruturas do VE e as medidas de resistência à insulina, mas que poderiam ser devido à obesidade e níveis pressóricos elevados, já que os africanos caribenhos apresentavam maiores alterações no VE associadas com a intolerância à glicose e também apresentavam maiores níveis pressóricos

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar o índice de massa do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial com tolerância à glicose diminuída (TGD) em relação aos hipertensos com homeostase de glicemia normal e aos hipertensos diabéticos.

RESULTADOS

Após exame clínico e laboratorial, os pacientes foram classificados como portadores de TGD de acordo com os critérios da WHO.^{20,21}

O grupo I era constituído de 192 pacientes hipertensos normoglicêmicos com média idade de 56 ± 11 anos, sendo 149 pacientes (77,6%) do sexo feminino com idade variando de 33 a 86 anos (57 ± 11) e 43 pacientes (22,3%) do sexo masculino com idade variando de 29 a 74 anos (55 ± 12).

O grupo II era formado por 63 pacientes hipertensos com TGD e idade média de 60 ± 12 anos sendo 47 mulheres (74,6%) e 16 homens (25,3%). A idade máxima para as mulheres foi de 83 anos e a mínima de 34 anos (60 ± 12), nos homens a idade máxima foi de 74 anos e a mínima de 43 anos (59 ± 10).

Os pacientes hipertensos diabéticos (grupo III) perfaziam um total de 103 pacientes com 71 mulheres (68,9%) e 32 homens (31,0%) com idade variando de 30 a 86 anos e com média de idade de 64 ± 10 anos. A idade máxima para as mulheres foi de 86 anos e a mínima de 30 anos (64 ± 10) e nos homens a idade máxima foi de 80 anos e mínima de 44 anos (62 ± 10). A média de idade foi estatisticamente diferente nos três grupos.

Características gerais da amostra são mostradas nas Tabela 1.

IMVE nos grupos de pacientes No grupo III foi observado um aumento significativo da massa do ventrículo esquerdo ($p < 0,05$) em relação ao grupo I. O grupo II não apresentou variação significativa do IMVE em relação aos grupos I e III. Porém, houve uma tendência de aumento de massa do VE no grupo II em relação ao grupo I.

De acordo com os critérios de normalidade adotada para o IMVE determinado pelo ECO a prevalência de HVE no grupo I foi de 65,1% (125/192) com média geral de $110,2 \pm 33,0$ g/m², no grupo II, 74,6% (47/63) apresentavam aumento do IMVE com média de $117,6 \pm 30,1$ e no grupo III com prevalência de HVE de 80,5% (83/103) com média de $128,0 \pm 46,8$.

DISCUSSÃO

Desde os estudos de Kannel et al.,¹ a hipertrofia do ventrículo esquerdo vem sendo exaustivamente estudada como uma manifestação pré-clínica e um forte preditor de futuros eventos morbidos cardiovasculares.²²

Nos EUA de 11 a 15% da população geral apresenta TGD, o que torna estes pacientes um importante grupo de estudo.

Em nosso estudo a prevalência de TGD foi de 17,5%, o que está de acordo com a literatura.^{14,19,22-24}

Galderisi et al.¹⁴ consideraram a TGD e sua associação com o aumento do IMVE como entidade isolada. Hara-Nakamura et al.²⁵ demonstraram que a TGD acelerou a progressão da HVE em pacientes hipertensos. Modan et al.²⁶ relataram que 50% dos pacientes hipertensos apresentavam TGD e que a incidência era maior em pacientes hipertensos tratados do que nos não tratados e normotensos. Contudo, as informações em relação à massa cardíaca são controversas. Ilercil et al.²³ estudando uma população de índios americanos onde a prevalência de DM2 é muito alta, demonstraram que 27,6% eram intolerantes à glicose e que a MVE era significativamente maior, mas também eram mais idosos e com níveis pressóricos mais elevados. Já Chaturvedi et al.,¹⁹ estudando africanos caribenhos, observaram aumento da MVE em TGD, mas observaram que eram mais obesos e com níveis pressóricos mais altos.

A literatura demonstrou que a TGD correlacionava-se independentemente com a espessura relativa da parede, mas não com o IMVE em pacientes com hipertensão leve ou moderada e que não estavam sob uso de medicamentos anti-hipertensivos, mas que a remodelação concêntrica também é um fator de risco, embora menor, para futuros eventos cardiovasculares.^{24,27} A TGD estaria associada com o aumento da espessura relativa do ventrículo esquerdo e remodelação concêntrica e menos com o aumento da MVE. Uma hipótese seria que o desenvolvimento da HVE ocorreria em um período mais tardio.²⁷

Portanto, alguns estudos demonstram a associação de HAS, TGD e aumento do IMVE, mas, em outros tal relação não foi observada.

Um aspecto de originalidade em se avaliar a IMVE nos pacientes com TGD é o fato de serem hipertensos em tratamento. O aumento da massa cardíaca é uma constante na hipertensão. Todos os pacientes estavam em tratamento anti-hipertensivo e com uso de medicamentos que sabidamente impedem ou protegem do desenvolvimento da hipertrofia. Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao aumento de IMVE do grupo II em relação ao grupo I. A média da massa do ventrículo esquerdo foi de 110,2 g/m² no grupo I e 117,6 g/m² no grupo II (Tabela 1). Esta tendência de elevação do IMVE nos pacientes com TGD pode, com aumento da amostra, revelar-se significativa. Porém, o controle da pressão arterial ou os níveis pressóricos mais baixos mesmo sem um controle desejado, pode ter atenuado os mecanismos responsáveis pela hipertrofia, aspectos estes mais difíceis nos pacientes DM2 devido à disfunção endotelial mais acentuada.

Tabela 1. Características gerais da amostra (grupos I, II e III) em relação à idade, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica (mmHg), pulso de pressão e índice de massa do ventrículo esquerdo (g/m²).

	Grupo I média ± DP	Grupo II média ± DP	Grupo III média ± DP	Total média ± DP
Idade	56 ± 11	60 ± 12	64 ± 10	59,1 ± 11,3
PAS	139,4 ± 20,7	144,2 ± 21,2	148,0 ± 23,1	142,7 ± 21,8
PAD	89,8 ± 13,7	91,5 ± 17,2	90,4 ± 13,4	90,3 ± 14,3
PP	49,6 ± 12,3	52,7 ± 15,7	57,5 ± 17,6	52,4 ± 14,9
IMVE	110,2 ± 33,0	117,4 ± 30,1	128,0 ± 46,8	116,6 ± 37,9

Idade (anos): grupo I ≠ grupo II ≠ grupo III (*) p < 0,05. IMVE: grupo I ≠ grupo III (p = 0,008); grupo I = Grupo II (p = 0,214); grupo II = grupo III (p = 0,476). DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pulso de pressão; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo.

Apesar de a maioria não ter a pressão arterial de consultório com níveis inferiores a 140 por 90 mmHg (o desejado para os não diabéticos) ou 140 por 85 mmHg para os diabéticos,²⁸ sabe-se que a medida casual tem pouca relação com o aumento da massa.

No Ambulatório de Hipertensão Arterial, os pacientes com níveis pressóricos não controlados na medida de consultório, quando realizavam a MAPA, 40,9% apresentavam média pressórica normal.²⁹

Sabemos que os distúrbios de tolerância à glicose são piores no sexo feminino³⁰ Porém, neste estudo, apesar do grande número de pacientes do sexo feminino, fato familiar em nossa instituição,²⁸ não foram evidenciadas diferenças entre os sexos. Especula-se se o tratamento anti-hipertensivo tenha atenuado esta agressividade maior nas mulheres.

Vários estudos demonstraram que pacientes com TGD apresentam um comportamento intermediário entre os normoglicêmicos e diabéticos inclusive para risco de doença cardiovascular e que estaria fortemente ligado a HAS.³¹⁻³⁶ Esses dados fizeram-nos supor que encontraríamos, no presente trabalho, valores intermediários no grupo II (hipertensos com TGD), ou seja, não tão alta como grupo III (hipertensos diabéticos), mas com valores mais elevados em relação ao grupo I (hipertensos normoglicêmicos). De fato, observamos este fato para as mulheres, mas não para os homens.

Kannel et al.^{31,37} sugeriram que a deterioração do metabolismo da glicose ocorreria com o avançar da idade. Observaram que entre hipertensos do sexo feminino com idade entre 55 a 60 anos (*Framingham Heart Study*) a prevalência de intolerância à glicose aumentava três vezes entre os anos 50 até os anos 70 (10% para 35%). De fato, o grupo II era mais jovem (60 ± 12) que o grupo III (64 ± 10), mas mais idoso que o grupo I (56 ± 11).

Em nossa amostra, as médias de idade dos três grupos apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Também a correlação entre a idade e a massa cardíaca em toda a amostra (grupos I, II e III) mostrou significância estatística.

Uma homogeneização da idade, nos três grupos, teria sido necessária se a massa cardíaca tivesse apresentado diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e II.

Quando se realizou a análise da relação entre os níveis pressóricos e a massa cardíaca, observou-se que era positiva e estatisticamente significativa no grupo diabético (grupo III). Notou-se, ainda, que a pressão arterial sistólica (PAS) e o pulso de pressão (PP), correlacionaram-se com o aumento da massa cardíaca. Este foi um fato plenamente aceitável uma vez que a PAS isolada e o PP, em pacientes com idades mais avançadas, são considerados fatores de risco cardiovasculares. Além disso, o grupo III apresentava média de idade superior.

Grossman et al.³⁸ enfatizam a associação entre HAS e o desenvolvimento da DM2 e alertam para a identificação precoce deste grupo de risco.

Do ponto de vista clínico, estudos prospectivos são úteis para definir a evolução do comprometimento da função miocárdica em hipertensos com tolerância à glicose diminuída e determinar se o grau de comprometimento dependerá mais de um bom controle dos níveis pressóricos ou dos níveis glicêmicos, além dos outros fatores associados como a dislipidemia. A terapia anti-hipertensiva a ser empregada nestes pacientes requer atenção especial, uma vez que podem interagir benéficamente tanto na função miocárdica como nos níveis glicêmicos.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é um achado clínico que não pode ser ignorado e deve ser tratado corretamente assim que detectado. Também a tolerância à glicose diminuída (preditor de DM2) deveria ser alvo de atenção diagnóstica e terapêutica. Assim, hipertensos, sem ou com diagnóstico de HVE, deveriam ser investigados quanto à presença de TGD e tratados com o mesmo rigor que os diabéticos com o intuito de diminuir o risco de doenças cardiovasculares futuras.

Poderíamos, então, inferir que a presença da HVE em pacientes com TGD e hipertensos denotaria uma fase mais tardia dessa hipertrofia e, possivelmente, já um sinal de próximo DM2 pleno.

CONCLUSÕES

O grupo dos pacientes hipertensos e com tolerância à glicose diminuída (grupo II) não apresentou aumento da massa do ventrículo esquerdo estatisticamente significativa em relação aos não intolerantes (grupo I). O grupo dos pacientes hipertensos e diabéticos (grupo III) apresentou aumento significativo da massa do ventrículo esquerdo em relação ao grupo de hipertensos (grupo I). No grupo de hipertensos e diabéticos (grupo III) houve uma relação positiva e estatisticamente significativa entre o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), a pressão arterial sistólica (PAS) e o pulso de pressão (PP).

REFERÊNCIAS

- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1969;71(1):89-105.
- Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986;105(2):173-8.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1989;110(2):101-7.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-6.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA.* 1996;275(20):1571-6.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1988;108(1):7-13.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(4):996-1004.
- Post WD, Larson MG, Myers RH, et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1997;30(5):1025-8.
- Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, et al. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):717-21.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation.* 2001;104(17):2039-44.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):345-52.
- Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *New Engl J Med.* 1992;327(14):998-1008.
- Messerli FH, Soria F. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular ectopy, and sudden death. *Am J Med.* 1992;93(2A):21S-26S.
- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991;68(1):85-9.
- Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, et al. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Intern Med.* 1992;152(5):1001-4.
- Vanninen E, Mustonen J, Valnio P, et al. Left ventricular function and dimension in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1992;70(3):371-8.
- Jain A, Avendano G, Dharamsey S, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. Comparison with diabetic heart. *Circulation.* 1996;93(7):1396-402.
- Nagano N, Nagano M, Yo Y, et al. Role of glucose intolerance in cardiac diastolic function in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;23(6 Pt 2):1002-5.
- Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG, et al. A comparison of left ventricular abnormalities associated with glucose intolerance in African Caribbeans and Europeans in the UK. *Heart.* 2001;85(6):643-8.
- World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1985 (Tech Rep. Ser., nº 727).
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
- de Simone G, Paganis F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 2001;38(1):13-8.
- Iltercil A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J.* 2001;141(6):992-8.
- Ohya Y, Abe I, Fujii K, et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension.* 1996; 27(3 Pt 2):729-34.
- Hara-Nakanura N, Kohara K, Sumimoto T, et al. Glucose intolerance exaggerates left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1994;7(12):1110-4.
- Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest.* 1985;75(3):809-17.
- Sundström J, Lind L, Nyström N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation.* 2000;101(22):2595-600.
- The seventh report of the joint national committee on prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.

29. Cavichio LR. Avaliação do controle da hipertensão arterial sistêmica pela medida casual e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial [dissertation]. São Paulo: Comissão de Pós-graduação do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira"; 2003.
30. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(3):448-54.
31. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120-6.
32. Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K, et al. Left ventricular function in newly diagnosed non-insulin-dependent (type 2) diabetics evaluated by systolic time intervals and echocardiography. *Acta Med Scand*. 1985;217(4):379-88.
33. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1989; 12(7):464-74.
34. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*. 1997;46(4):701-10.
35. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, et al. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1686-90.
36. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(6):920-4.
37. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 2):1268-73.
38. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Inter Med*. 2000;160(16):2447-52.

Alisquireno: uma nova opção terapêutica na Cardiomiopatia Hipertrófica

Aliskiren: a new therapeutic option in Hypertrophic Cardiomyopathy

José Ibis Coelho das Neves¹, Henry Abensur¹, Francine Correa de Carvalho¹, Antônio Alceu¹, Giovanio Vieira da Silva², Hugo Abensur²

RESUMO

Caso clínico de Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH), que após a introdução do alisquireno, houve regressão da massa do Ventrículo Esquerdo (VE) com remodelamento do VE à custa do aumento da cavidade do VE, associado à diminuição da espessura de suas paredes, com manutenção da função do VE. Também ocorreu desaparecimento do gradiente intraventricular de repouso, e durante o estresse esse gradiente deixou de ser significativo. A análise do Eletrocardiograma (ECG) evidenciou melhora do padrão de repolarização ventricular. De sorte que o paciente foi liberado para realizar atividade física não competitiva e gradual.

PALAVRAS-CHAVE

Alisquireno; hipertrofia ventricular; cardiomiopatia hipertrófica.

ABSTRACT

Clinical case of Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) that after the introduction of aliskiren, there was regression of the Left Ventricle (LV) mass with LV remodeling at the expense of increased LV cavity, associated with decreased thickness of its walls, with maintenance of LV function. There was also disappearance of the intraventricular gradient at rest and during stress, this gradient was no longer significant. The ECG analysis showed improvement in ventricular repolarization pattern. So that the patient was released for non-competitive and gradual physical activity.

KEYWORDS

Aliskiren; Hypertrophy Ventricular; Hypertrophic Cardiomyopathy.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente com 38 anos, masculino, branco, natural de Botucatu (SP). Na primeira consulta, em 26/01/2011, veio para ouvir uma segunda opinião a respeito do seu problema cardiológico. Referiu ser assintomático e ter o diagnóstico de Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) desde 2009. Como antecedentes, relatou: litíase renal, hipertensão arterial leve e hipercolesterolemia. Na família: pai com doença renal crônica em diálise, insuficiência coronariana e hipertensão arterial; mãe com antecedente de infarto agudo do miocárdio aos 55 anos e avó paterna com morte súbita aos 55 anos. Negava tabagismo, referia etilismo social, baixo nível de estresse e sedentarismo por indicação médica. Fazia uso de atenolol 50 mg. No exame físico apresentava peso de 81 kg, altura 167 cm, frequência cardíaca de

54 bpm, pressão arterial de 140 x 80 mmHg e ritmo cardíaco regular sem sopros.

O paciente trouxe os seguintes exames: Eletrocardiograma (ECG) de 2009 com sinais de Sobrecarga Ventricular Esquerda (SVE), importante alteração difusa da repolarização ventricular e ondas T gigantes invertidas e apiculadas. Ecocardiograma (06/2009) com DDVE de 52 mm, DSVE de 33 mm e FE de 75% (cubo). Septo com 16 mm e parede posterior com 14 mm. Massa indexada de 224 g/m². Gradiente intraventricular em repouso de 30 mmHg. No ecocardiograma de estresse com dobutamina até 40 mcg/kg/min atingiu gradiente intraventricular de 50 mmHG após ter atingido somente 66% da FC máxima para idade. Holter (06/2009) com ritmo sinusal, ESVs esporádicas, Evs esporádicas e presença de ADRV persistentes.

Recebido em: 22/07/2013. Aprovado em: 15/08/2013.

¹Corpo Clínico da Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

²Corpo Clínico da Beneficência Portuguesa de São Paulo e Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil. Correspondência para: Hugo Abensur – Avenida Macuco, 58, apto. 11 – CEP: 04523-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: sabensur@usp.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Ressonância Nuclear Magnética do coração (07/2009) com DDVE de 47 mm, DSVE de 19 mm, VDF de 315 mL e FE de 92%. Septo com 19 mm e parede posterior de 14 mm. Massa de 218 g e importante hipertrofia do VE com estenose intraventricular dinâmica discreta.

Nesta primeira consulta foi feito novo ECG que mostrou padrão semelhante ao trazido pelo paciente. Foram solicitados exames de sangue e ecocardiograma. O alisquireno 150 mg foi prescrito em associação ao atenolol 50 mg e mantida a recomendação para evitar esforços físicos.

Na segunda consulta, cerca de uma semana após a primeira consulta, continuava assintomático, os resultados dos exames de sangue foram: colesterol total 254 g/dL, LDL 188 mg/dL, HDL 43 mg/dL, glicemia 90 mg/dL, triglicérides 117 mg/dL, TGP 69 UK, PCR 0,6 mg/L e BNP 61 pg/mL (normal para idade até 33,3 pg/mL). Ecocardiograma com DDVE de 52 mm, DSVE de 34 mm, FE de 72% (cubo). Septo e parede posterior de 13 mm e massa indexada de 171 g/m². Hipertrofia concêntrica de VE com predomínio apical. Como conduta, foi solicitado novo Holter e acrescentado atorvastatina 10 mg no esquema terapêutico.

Na terceira consulta, 22 dias depois da última consulta, permanecia assintomático. Trouxe Holter com ritmo sinusal com FC média de 57 bpm, raras EVs e uma TV de 4 batimentos. Referiu que no serviço em que vinha sendo acompanhado foi sugerido suspender o alisquireno e interrogado implante de cardiodesfibrilador implantável. Após discussão com o paciente foi mantida a conduta da consulta anterior e solicitado ecocardiograma com estresse físico e novos exames de sangue.

Na quarta consulta (07/2011), cerca de seis meses após a introdução do alisquireno, o paciente encontrava-se assintomático em uso da medicação prescrita, com os seguintes exames de sangue: colesterol total de 158 mg/dL, LDL de 88 mg/dL e TGP de 77 UK. No Ecocardiograma de estresse físico: DDVE

de 52 mm, DSVE de 28 mm, FE de 84% (cubo). Septo e parede posterior de 12 mm e massa indexada de 163 g/m². Observou-se aumento mais acentuado da espessura miocárdica, conforme se aproxima da ponta do VE. Ausência de gradiente intraventricular no repouso. Apresentou gradiente intraventricular máximo de 25 mmHG, imediatamente após o exercício. Tendo atingido 80% da FC máxima para idade. Ao ECG houve melhora da repolarização ventricular (Figura 1). A conduta foi mantida e uma nova RNM foi solicitada.

Após um mês o paciente retornou assintomático e a RNM mostrou: DDVE de 55 mm, DSVE de 22 mm e FE de 92%. Septo de 14 mm e parede posterior de 12 mm e massa de 196 g. Importante hipertrofia do VE com discreta estenose dinâmica. Nessa consulta as medicações foram mantidas e o paciente foi liberado para realizar atividade física não competitiva e gradual.

REVISÃO DA LITERATURA

Como se trata de um caso clínico que evidencia importante redução da hipertrofia ventricular esquerda de um paciente com cardiomiopatia hipertrófica em uso de alisquireno, foi feito um levantamento bibliográfico por meio do "pubmed" (base de dados: medline, life science journals and online books). Foram solicitados artigos que continham as seguintes palavras-chave: "hypertrophy and Aliskiren". Foram encontrados trabalhos experimentais e um estudo clínico que serão discutidos abaixo.

Pilz et al.¹ avaliaram comparativamente os efeitos protetores do alisquireno e da valsartana num modelo duplo transgênico de ratos. Como a renina humana não funciona bem em ratos, isto é, não atua bem sobre o angiotensinogênio do rato (ação de espécie específica) e o alisquireno não atua bem sobre a renina do rato, foi criado esse modelo duplo transgênico (ratos com renina e angiotensinogênio humano), para avaliar o alisquireno e a valsartana em ratos.

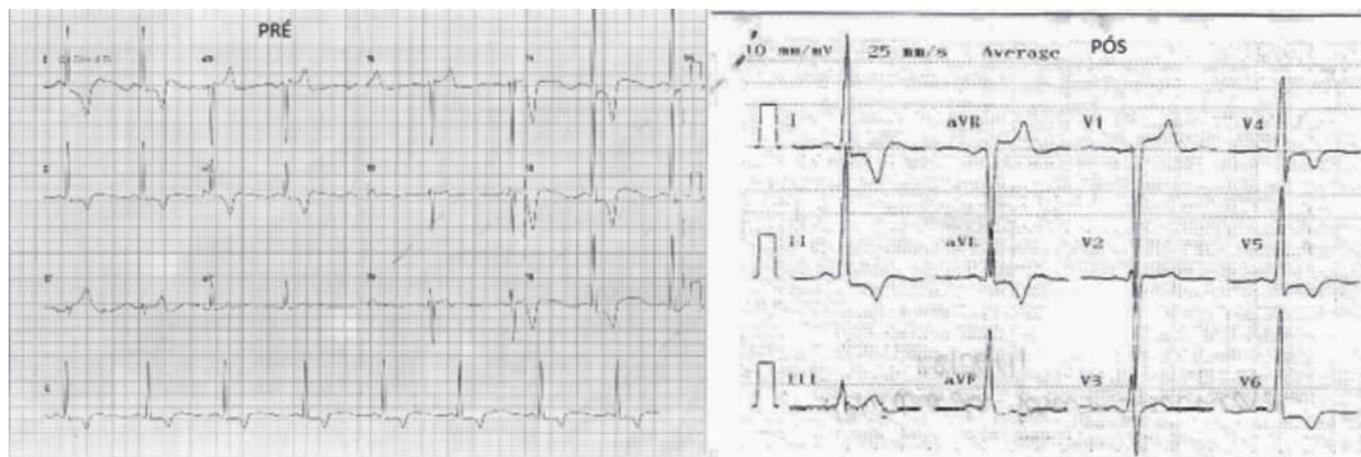


Figura 1. Eletrocardiograma antes e depois de seis meses da introdução do alisquireno.

Esses ratos desenvolveram hipertensão arterial e não sobreviveram além da sétima ou oitava semana de vida. Os ratos também desenvolveram hipertrofia miocárdica. Depois de seis semanas, os ratos ficaram hipertensos e foram criados cinco grupos: controle, alisquireno dose baixa e alta e valsartana dose baixa e alta. Todos ratos controles morreram na evolução, parte dos ratos com baixa dose de valsartana morreram e nenhum rato com dose alta de valsartana e com dose baixa e alta de alisquireno morreu.

Na avaliação após a morte do coração desses ratos, verificou-se que o alisquireno foi mais eficiente que a valsartana para reduzir a hipertrofia miocárdica. Na avaliação ecocardiográfica, a espessura da parede do ventrículo esquerdo também foi menor no grupo alisquireno. A melhora da disfunção diastólica também foi superior com alisquireno. Houve importante ação do alisquireno na redução da expressão gênica de α e β MHC e de ANP (peptídeo atrial natriurético). Esses achados evidenciam um efeito próprio do alisquireno na proteção de órgãos alvos, incluindo a hipertrofia miocárdica.

Kang et al.,² em modelo de camundongos diabéticos, mostraram de maneira independente do controle da pressão arterial, por meio de ecodopplercardiograma, que o alisquireno melhora o índice de massa do ventrículo esquerdo e sua fração de encurtamento. Mostraram também que o alisquireno reduz o conteúdo de colágeno no miocárdio e diminui a expressão de genes pró-fibróticos e pró-inflamatórios no tecido cardíaco.

Rusai et al.³ usaram alisquireno em modelo de ratos espontaneamente hipertensos e L-Name (inibidor da produção de óxido nítrico) e mostraram melhora da hipertrofia do ventrículo esquerdo associado à mitigação do perfil antiangiogênico do modelo. Portanto, o alisquireno contribuiu para uma melhor vascularização miocárdica.

Em outro estudo experimental,⁴ com modelo de ratos espontaneamente hipertensos, foi verificada redução da hipertrofia cardíaca com doses anti-hipertensivas equivalentes de alisquireno, captopril e ibersatana. Porém, apenas o alisquireno associou-se com redução tecidual de angiotensina, evidenciando supressão prolongada superior da angiotensina.

Connelly et al.⁵ verificaram que os receptores de pró-renina/renina estão localizados em miócitos cardíacos em menor quantidade que no rim, que o diabetes aumenta a expressão cardíaca desses receptores e que o alisquireno diminui a expressão desses receptores no miocárdio de ratos diabéticos, concomitante com a melhora da hipertrofia miocárdica.

Westermann et al.⁶ mostraram em modelo de ligadura de coronária em camundongos, que o alisquireno em dose baixa, não hipotensora, associou-se com melhora do remodelamento, da hipertrofia e da apoptose.

Singh et al.⁷ induziram diabetes em ratos com estreptozotocina e verificaram que após uma semana ocorreu aumento da angiotensina II intracelular. No sentido de bloquear a produção intracelular de angiotensina II, foram testadas as seguintes drogas: candersartana, benazapril e alisquireno. A candersartana não bloqueou o aumento de angiotensina II intracelular, sugerindo produção intracelular e não via receptor AT1; o benazapril também não conseguiu bloquear, pois no intracelular existe as quimases, que também convertem angiotensina I em angiotensina II.

Apenas o alisquireno conseguiu bloquear a produção intracelular de angiotensina II (produção autócrina). Neste estudo também foi verificado que apenas o alisquireno foi capaz de bloquear completamente a produção de superóxido e a fibrose cardíaca.

Por fim, o estudo *Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy* (ALLAY)⁸ em humanos, que foi um estudo prospectivo, aleatorizado em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. A avaliação da HVE foi feita com ressonância nuclear magnética. Total de 465 pacientes acompanhados por 9 meses. Os grupos eram: alisquireno 300 mg, losartana 100 mg e a combinação. O alisquireno mostrou-se tão eficiente quanto a losartana na atenuação da HVE em pacientes hipertensos.

Esses estudos em conjunto evidenciam um papel especial do alisquireno na prevenção e tratamento da hipertrofia miocárdica. Alguns dos mecanismos implicados nesse efeito são: ação hipotensora, bloqueio diferente do sistema renina/angiotensina/aldosterona (bloqueio da renina), ação tecidual e intracelular do alisquireno, redução dos receptores teciduais de renina/pró-renina, efeito angiogênico, entre outros.

DISCUSSÃO

Verificamos nesse caso clínico de Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH) que após a introdução do alisquireno, houve regressão da massa do VE com remodelamento do VE à custa do aumento da cavidade do VE, associado à diminuição da espessura de suas paredes, com manutenção da função do VE. Também ocorreu desaparecimento do gradiente intraventricular de repouso, e durante o estresse este gradiente deixou de ser significativo. A análise do ECG evidenciou melhora do padrão de repolarização ventricular. De sorte que o paciente foi liberado para realizar atividade física não competitiva e gradual.

A CMH é caracterizada pelo aumento da espessura das paredes do VE na ausência de outras condições cardíacas e sistêmicas capazes de produzirem hipertrofia.⁹ Sua prevalência está em torno de 1 caso para cada 500 habitantes.¹⁰ Ela pode manifestar-se com diferentes padrões de localização da hipertrofia, sendo o mais comum, diferentemente do caso em questão, o predomínio do acometimento septal. O nosso caso

foi caracterizado como forma de hipertrofia apical, acompanhado de seu característico ECG com ondas T gigantes e negativas nas derivações precordiais.

O quadro clínico da CMH é tipicamente variável e se mantém estável por longo período. Geralmente compatível com expectativa de vida normal, com mínima ou nenhuma disfunção, sem necessidade de intervenções terapêuticas.¹¹ Há subgrupos de pacientes com elevado risco de importantes complicações da doença, inclusive risco de morte prematura. O paciente em questão com a forma apical da CMH encontra-se em grupo de menor risco, desde que devidamente acompanhado.

Desde a década de 1960, os betabloqueadores são utilizados para aliviar os sintomas da insuficiência cardíaca nas diversas formas da CMH, por diminuírem a frequência cardíaca e reduzir a força de contração do VE, aumentando o enchimento ventricular e seu relaxamento, diminuindo o consumo de oxigênio. Por este motivo, essa droga foi mantida no paciente.

De maneira geral a terapêutica da CMH não inclui medidas de redução da hipertrofia miocárdica que é a principal alteração detectada nessa condição clínica. Vários trabalhos mostraram o potencial do alisquireno na redução da hipertrofia ventricular por mecanismos independentes de sua ação hipotensora.¹⁻⁹ Foi então introduzido o alisquireno, com o intuito de atuar na regressão da hipertrofia miocárdica.

Nesse paciente após introdução do alisquireno houve regressão da hipertrofia miocárdica com seis meses de tratamento, evidenciado por exames de imagem e ECG. Os mecanismos possivelmente implicados nesse efeito são: ação hipotensora, bloqueio diferente do sistema renina/angiotensina/aldosterona (bloqueio da renina), ação tecidual e intracelular do alisquireno,

redução dos receptores teciduais de renina/pró-renina, efeito angiogênico, entre outros.

Concluindo, o uso do alisquireno pode ser uma opção terapêutica em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrofica no intuito promover a regressão da hipertrofia miocárdica. Novos casos deverão ser acompanhados para comprovação do que foi documentado neste relato de caso.

REFERÊNCIAS

1. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. A Human Renin Inhibitor, Ameliorates Cardiac and Renal Damage in Double-Transgenic Rats. *Hypertension*. 2005;46(3):569-76.
2. Kang YS, Lee MH, Song HK, et al. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic vascular complications in db/db mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1194-204.
3. Rusai K, Jianxing C, Schneider R, et al. Renin inhibition mitigates anti-angiogenesis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2011;29(2):266-72.
4. van Esch JHM, Moltzer E, van Veghel R, et al. Beneficial cardiac effects of the renin inhibitor aliskiren in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2010;28(10):2145-55.
5. Connelly KA, Advani A, Kim S, et al. The cardiac (pro)renin receptor is primarily expressed in myocyte transverse tubules and is increased in experimental diabetic cardiomyopathy. *J Hypertens*. 2011;29(6):1175-84.
6. Westermann k, Riad A, Lettau O, et al. Renin Inhibition Improves Cardiac Function and Remodeling After Myocardial Infarction Independent of Blood Pressure. *Hypertension*. 2008;52(6):1068-75.
7. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular Angiotensin II Production in Diabetic Rats is Correlated With Cardiomyocyte Apoptosis, Oxidative Stress, and Cardiac Fibrosis. *Diabetes*. 2008;57(12):3297-306.
8. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker Losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation*. 2009;119(4):530-7.
9. Maron BJ, Mackenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus document on Hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1687-713.
10. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: Echocardiographic analysis of 4111 subjects in CARDIA Study. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
11. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):234-41.

Hiperaldosteronismo primário: é possível sucesso com o tratamento clínico?

Primary hyperaldosteronism: is it possible to succeed with clinical treatment?

Daniela de Rezende Pinto¹, Patrícia Soares da Silva¹, José Fernando Vilela-Martin²

INTRODUÇÃO

A hipertensão secundária, cuja prevalência é de 3 a 5% dos casos de hipertensão arterial sistêmica, deve ser suspeitada em casos de hipertensão resistente.¹ Entre suas possíveis causas destaca-se o Hiperaldosteronismo Primário (HAP), entidade clínica na qual ocorre produção aumentada de aldosterona de forma relativamente autônoma, levando a maior retenção de sódio corporal e água, com tendência à hipertensão arterial e à hipocalemia.^{2,3} É representado, principalmente, pela hiperplasia bilateral das adrenais e pelo adenoma unilateral produtor de aldosterona; tem incidência na população de hipertensos entre 0,05 e 2%,⁴ sendo comumente diagnosticado entre 30 e 50 anos de idade.¹

Em algumas casuísticas, atinge 20% da população de hipertensos resistentes.¹ Níveis aumentados de aldosterona se relacionam a um estado pró-inflamatório e pró-fibrótico,⁵ aumentando o risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE), insuficiência renal e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), portanto é fundamental o diagnóstico precoce para prevenção de complicações cardiovasculares.²

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo feminino, branca, 62 anos, admitida no ambulatório de hipertensão arterial com diagnósticos de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) há 20 anos, diabetes mellitus e hipotireoidismo há 2 anos. Usava levotiroxina 100 mcg/dia, Clortalidona 25 mg/dia e Metformina 1700 mg/dia. Negava antecedentes familiares. Estava assintomática e apresentava PA = 160 x 90 mmHg (média de 3 medidas), sem demais alterações no exame físico. Nos exames laboratoriais, destacava-se hipocalemia (K = 2,9 mEq/L), sendo aventada a hipótese diagnóstica de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP).

Após suspensão do uso de diurético, seguiu-se investigação com os exames descritos na Tabela 1.

Entre os exames de imagem, apresentava radiografia de tórax normal, eletrocardiograma com ritmo sinusal e com bloqueios de ramo direito e fascicular ântero-superior

Tabela 1. Exames laboratoriais durante investigação.

Exame	Resultado	Valor de Referência
Hemoglobina (mg/dL)	13,5	12 – 16
Creatinina (mg/dL)	1,0	0,5 – 0,9
Sódio (mmol/L)	142	135 – 145
Potássio (mmol/L)	2,9	3,5 – 5,1
Aldosterona plasmática (A) (U/L)	19	≤ 7,6
Atividade de renina plasmática (R) (ng/mL)	0,8	1,5 – 5,7
Relação A/R	33	≤ 30
Potássio urinário em 24 horas (mmol/L)	55	50 – 250
Sódio urinário em 24 horas (mmol/L)	87	40 – 220
Glicose (mg/dL)	138	65 – 99
Colesterol total / LDL-c / HDL-c (mg/dL)	211 / 124 / 60	<200 / < 130 / > 65
Triglicérides (mg/dL)	136	< 150
T4 livre (ng/dL)	1,71	0,93 – 1,70
TSH (μUI/mL)	1,74	0,27 – 4,20
Microalbuminúria (mg/dL)	10	Negativo até 25

TSH: tireotrofina.

Recebido em: 03/08/2013. Aprovado em: 20/08/2013.

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

²Departamento de Clínica Médica, FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: Daniela de Rezende Pinto – Rua Voluntários de São Paulo, 3930 – CEP: 15015-200 – São do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: danielarezende38@yahoo.com.br
Conflito de interesses: nada a declarar.

e ecocardiograma com fração de ejeção de 62,4% e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo grau I. Foi submetida à Tomografia Computadorizada (TC) de abdome que evidenciou imagem ovalar hipodensa com atenuação média de 5 Unidades *Hounsfield* (UH), medindo 2,0 x 1,5 x 1,4 cm na topografia de adrenal direita, com realce por meio de contraste, consistente com adenoma (Figura 1).

Optou-se por tratamento clínico, sendo introduzida espirolactona via oral com aumento gradativo da dose até 100 mg/dia, alcançando-se adequado controle pressórico e correção da hipocalcemia. Um ano após o diagnóstico, a paciente mantém uso de espirolactona com adequado controle da pressão arterial, observado pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) com média de pressão arterial em 24 horas de 129 x 68 mmHg, sem alterações em controle radiológico por Ressonância Magnética (RM).

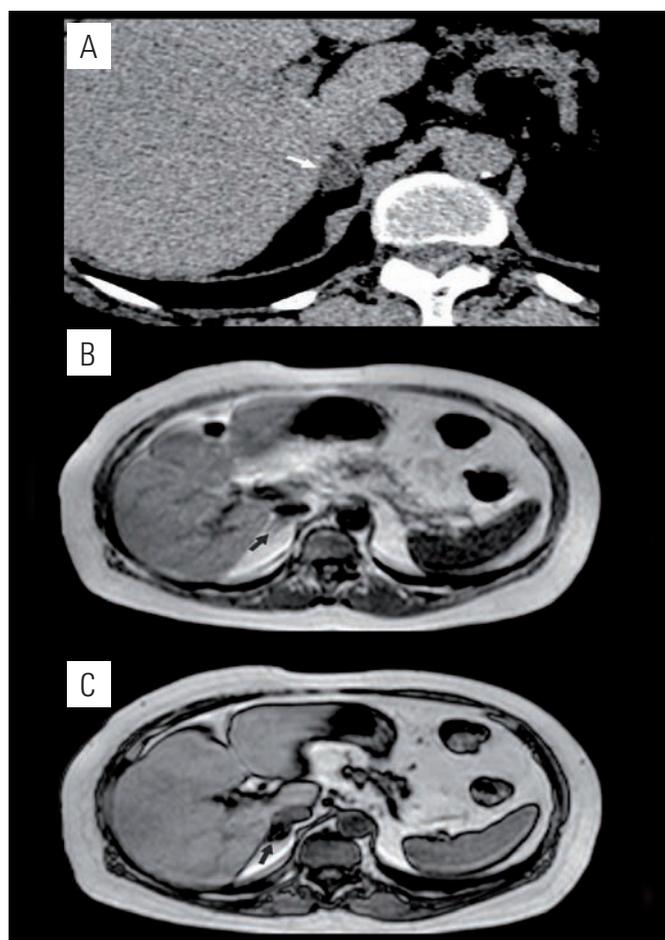


Figura 1. (A): Tomografia Computadorizada pré-contraste evidenciando lesão hipodensa em topografia de adrenal direita com atenuação média de 5UH. (B e C): Ressonância Magnética nas sequências in phase e out of phase demonstrando queda de sinal consistente com adenoma.

DISCUSSÃO

No caso apresentado, a presença de HAS e hipocalcemia grave associada ao uso de diurético foi o motivo da investigação de HAP. Deve-se ressaltar que a prevalência de hipocalcemia é de 9 a 37% dos casos, e que sua ausência não exclui o diagnóstico.¹ As principais situações nas quais se suspeita de HAP são: hipocalcemia espontânea ($K < 3,5$ mEq/L), hipocalcemia grave ($K < 3,0$ mEq/L), resposta terapêutica satisfatória à espirolactona em relação aos níveis pressóricos e aos valores de potássio sérico e urinário, níveis elevados de aldosterona plasmática (> 20 ng/mL), renina < 1 ng/mL/h com relação aldosterona/renina ≥ 30 e presença de imagem tumoral na adrenal visualizada pela tomografia.⁴

O fato de nossa paciente apresentar controle pressórico e normalização do potássio sérico após uso de espirolactona, aliado à presença de potássio urinário > 30 mEq/L/24h e aldosterona plasmática elevada com hiporreninemia, colaborou para um quadro de HAP, confirmado pela tomografia de abdome.

Testes de screening para HAP consistem na dosagem de aldosterona plasmática (A) e atividade de renina plasmática (R). Uma relação $A/R \geq 30$ e $A > 15$ ng/dL tem sensibilidade de 95% e especificidade de 75%.⁶ Testes confirmatórios, que consistem na não supressão da aldosterona após administração de solução salina, fludrocortisona ou captopril,⁵ também fazem parte da investigação, assim como um exame de imagem que contribui no diagnóstico etiológico.

Um valor de atenuação de fluidos dentro de uma massa adrenal inferior a 10 UH na TC é altamente sugestivo de adenoma (especificidade de 98%), assim como a queda de sinal na RM, por estar relacionada à presença de lípidos intracelulares, é altamente sugestiva de benignidade.⁷ Essas duas alterações radiológicas podem ser observadas na Figura 1.

O padrão-ouro para o diagnóstico etiológico é o cateterismo seletivo das veias adrenais, que possibilita a comparação entre a produção de aldosterona entre as duas adrenais.⁵ É indicado quando o estudo por imagem é negativo ou inconclusivo.⁵ A lateralização da produção de aldosterona sugere adenoma, enquanto a ausência de lateralização sugere hiperplasia.^{1,3} Essa distinção é importante, pois define a terapêutica a ser adotada. Não houve necessidade de realização deste procedimento na paciente devido à presença de imagem consistente com adenoma adrenal e à normalização dos níveis da PA e potássio sérico após tratamento medicamentoso.

O tratamento de escolha para adenoma produtor de aldosterona e hiperplasia unilateral adrenal é a adrenalectomia laparoscópica unilateral, capaz de normalizar a hipocalcemia em todos os casos e curar a hipertensão em 30 a 60% dos casos.^{6,8} Entretanto, não há evidências de que a adrenalectomia

melhore na qualidade de vida ou acarrete redução de morbidade e mortalidade.⁶ Como o cateterismo seletivo compreende uma técnica de difícil realização, alguns autores sugerem que a indicação cirúrgica possa ser feita sem a coleta seletiva em pacientes com diagnóstico laboratorial e exame de imagem sugestivo de adenoma unilateral, assim como em pacientes com tumores maiores que 3 a 4 cm com alta atenuação, em virtude do alto risco de malignidade.⁹

Antagonistas dos receptores da aldosterona, como a espirolactona e mais recentemente a eplerenona, são alternativas em pacientes não candidatos à cirurgia, sem lateralização da secreção de aldosterona ou simplesmente que não desejem realizar cirurgia, associados ou não a outros medicamentos anti-hipertensivos.⁶ Embora existam evidências conflitantes se antagonistas dos receptores de aldosterona são tão eficazes como adrenalectomia na regressão das lesões de órgãos-alvo, há evidências de que o tratamento clínico é viável e sua eficácia é obtida pelo controle do nível pressórico com redução de 46 mmHg na pressão arterial sistólica e redução de 27 mmHg na pressão arterial diastólica e nível sérico de potássio mantido entre de 3,0 e 4,3 mmol/L.⁶ Ensaios clínicos randomizados em grande escala são aguardados para esclarecer essa questão.

No caso clínico relatado, optou-se por tratamento clínico com espirolactona. Como a paciente manteve controle adequado da pressão arterial e nível sérico de potássio dentro da normalidade, o objetivo do tratamento foi alcançado, porém é fundamental acompanhar com exames de imagem a possível progressão ou modificações dos nódulos das suprarrenais que seja indicativa de sua exérese.

Há evidências de que o HAP, em relação à hipertensão primária, aumenta em mais de 4 vezes o risco de AVE, em 6,5 vezes o risco de IAM e em mais de 12 vezes o risco de fibrilação ventricular.⁸ Além disso, acarreta maior e mais precoce dano renal, uma vez que o excesso de aldosterona aumenta o estresse oxidativo e gera lesão endotelial, promovendo aumento de microalbuminúria.⁸

Também é descrita associação entre elevação de aldosterona e resistência insulínica e hiperinsulinemia, reduzindo a proteção cardiovascular do HDL-colesterol.⁸

Nossa paciente apresentava diabetes mellitus, sobrepeso (IMC = 29,4 kg/m²) e HDL-c abaixo do preconizado, configurando alto risco cardiovascular. Durante acompanhamento ambulatorial, não apresentou complicações cardiovasculares, sendo mantido tratamento medicamentoso rigoroso. Embora haja evidências de redução significativa da massa do ventrículo esquerdo em pacientes adrenalectomizados,¹⁰ o que poderia representar maior benefício cardiovascular com o tratamento cirúrgico do HAP, ainda são conflitantes os resultados quanto a melhor conduta para regressão de lesões em órgãos-alvo, sendo aguardados estudos randomizados de grande escala para esclarecer essa questão.⁶

CONCLUSÃO

Diante da prevalência crescente de HAP na população hipertensa e do aumento significativo de risco para doenças cardiovasculares nesses pacientes, deve-se dar maior importância ao rastreamento ambulatorial dessa doença nos casos suspeitos de hipertensão secundária. Em algumas situações, o tratamento clínico pode ser suficiente, evitando expor o paciente a um procedimento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH VI). Rev Bras Hipertens. 2010;17(1):44-51.
2. Accetta P, Accetta I, Accetta R, et al. Hiperaldosteronismo primário. Relato de dois casos. Rev Col Bras Cir. 2010;37(1):311-3.
3. Barbosa CJD, Araújo Filho AA, Tressino CG et al. Hiperaldosteronismo primário: a etiologia ainda é um desafio. Rev Bras Hipertens. 2010;17(4):234-7.
4. Vilela-Martin JF, Vicente ART, Cury PM et al. Adenoma de Conn. Uma Causa de Hipertensão e Hipocalemia. Arq Bras Cardiol. 2004;83(1):83-6.
5. Carvalho A, Carvalho R. Hiperaldosteronismo primário - novas perspectivas. Rev Port End Diab Metab. 2008;(2):63-78.
6. Mizzaci CC, Fernandes RM, Galdino Jr A, et al. Hiperaldosteronismo primário: somente o tratamento clínico é suficiente? Rev Bras Hipertens. 2011;18(1):36-40.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72.
8. Capeletti JT, Barbosa RR, Cestari PF, et al. Hiperaldosteronismo primário: diagnóstico e complicações clínicas. Rev Bras Hipertens. 2009;16(1):65-8.
9. Dalrymple, NC. Adrenal glands. In: Dalrymple NC, Leyendecker JR, Oliphant M, editors. Problem Solving in Abdominal Imaging. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009. p. 464-484.
10. Bernini G, Bacca A, Carli V, et al. Cardiovascular changes in patients with primary aldosteronism after surgical or medical treatment. J Endocrinol Invest. 2012;35(3):274-80.

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em crianças e adolescentes: atingindo a maioridade?

Ambulatory Blood Pressure Monitoring in children and adolescents: coming of Age?

Empar Lurbe, María Isabel Torró, Julio Álvarez

Comentário: Fabiane Rosa Rezende Honda Marui¹, José Marcos Thalenberg¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Os autores propõem discussões acerca da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) em crianças e adolescentes. Embora a prevalência de Hipertensão Arterial (HA) nesses grupos não seja alta, a MAPA pode contribuir para a prevenção de desfechos cardiovasculares na idade adulta, já que os valores de Pressão Arterial (PA) são marcadores de risco cardiovascular da maior importância.

Nos últimos anos, a MAPA tem sido introduzida na população pediátrica e contribuído para um aumento significativo na compreensão do comportamento da PA e dos problemas clinicamente relevantes. Lurbe, Torró e Álvarez analisaram vários estudos realizados com diversas populações pediátricas. Muitos desses estudos foram decisivos para pautar diretrizes, as quais estabeleceram condições para que a MAPA consolidasse sua utilidade.

No entanto, ressaltam a importância de considerar as diferenças individuais no uso da MAPA como ferramenta diagnóstica. A MAPA deve estar aliada à medida da PA no consultório, possibilitando o delineamento de quatro situações: normotensão, hipertensão, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada. A relação com danos a órgãos induzidos pela hipertensão, o valor prognóstico e a avaliação das metas de tratamento são questões-chave da MAPA. Em crianças, a identificação precoce da hipertensão pode dar aos prestadores de cuidados de saúde a oportunidade de iniciar medidas preventivas, reduzindo assim, a chance de lesões em órgãos-alvo, sua morbidade e mortalidade.

A dificuldade em estabelecer critérios para a MAPA em crianças e adolescentes está ligada a vários fatores: variação da idade e tamanho, mudanças hormonais com a chegada da

puberdade, interferências no ritmo circadiano e dificuldade no controle da atividade física que pode comprometer a qualidade das gravações. Apesar das dificuldades, os mesmos autores realizaram um trabalho onde testaram a viabilidade da MAPA com crianças de 3 a 18 anos de idade, em que 84% das medições foram bem-sucedidas, considerado resultado de elevada qualidade.

Embora a PA do consultório ainda seja referência para o diagnóstico de hipertensão arterial, a MAPA pode ajudar a definir a classificação da PA. Por isso, a disponibilidade de valores de referência de "normalidade" é uma questão fundamental. Os valores de referência preliminares de PA definidas para a MAPA foram obtidos a partir de populações de alguns países europeus. As tabelas de referência disponíveis até agora têm a limitação de que foram construídas utilizando um pequeno número de crianças, relacionado ao sexo, idade ou altura. Hoje, essas tabelas são um ponto de partida para a construção de valores de referência mais consistentes. Os autores verificaram que a prevalência da hipertensão do avental branco variou muito entre os estudos publicados. Isto se deveu, não somente aos valores para definir a hipertensão na MAPA, mas também quanto à população e ao processo utilizado para as medidas da PA no consultório. Crianças com hipertensão do avental branco tendem a ter Índice de Massa Ventricular Esquerda (IMVE) mais elevada do que aquelas consideradas normotensas, apesar de que, nos estudos, não serem observadas diferenças significativas entre os grupos.

A hipertensão mascarada em adolescentes esteve associada à história familiar de hipertensão arterial, além de aumento da pressão de pulso aferida pela MAPA, maior índice de massa corporal e presença de hipertrofia ventricular esquerda que indivíduos normotensos.

Recebido em: 14/06/2013. Aprovado em: 28/06/2013.

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

Correspondência para: Fabiane Rosa Rezende Honda Marui – Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo – Rua Pedro de Toledo, 276 – CEP: 04039-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: fabiane.rezende@unifesp.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Os autores concluem que a MAPA tornou-se uma ferramenta indispensável para o diagn6stico e tratamento da HA. Graças  capacidade da MAPA de detectar altera6es sutis na PA e identificar precocemente a HA  possível prevenir os riscos cardiovascular e renal, especialmente nas popula6es onde a interven6o leva a maiores benefícios para o indivíduo e para a comunidade como um todo. O uso da MAPA deve ser reforçado tanto para o controle da HA como para a investiga6o clínica, sendo obrigat6rio o seu uso na idade pediátrica.

REFERÊNCIA

1. Lurbe E, Torr6 MI, lvarez J. Ambulatory blood pressure monitoring and management (J REDON, section editor). *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:143-9. doi: 10.1007/s11906-013-0350-7

COMENTÁRIO

Este artigo traz uma síntese de importantes trabalhos realizados sobre o uso da MAPA em crianças e adolescentes.

Considerando que a avalia6o da PA pela MAPA em pediatria iniciou-se na década de 1980, podemos dizer que, somente agora, estamos colhendo resultados mais consistentes.¹ Em 2008, a *American Heart Association* (AHA) publicou recomenda6es para o uso da MAPA em pediatria, baseadas em diversos estudos publicados no decorrer do tempo.²

A realiza6o da MAPA em crianças e adolescentes encontra vários obstáculos, não somente relacionados ao equipamento,  técnica empregada na instala6o do aparelho e realiza6o das medidas, como também na interpreta6o dos resultados obtidos. Valores de referência baseados na altura ou idade, conforme o percentil e sexo são sugeridos pela AHA. A V Diretriz de MAPA/III Diretriz de MRPA sugere que a interpreta6o da MAPA em crianças e adolescentes deve se basear nos valores normativos desenvolvidos em estudos pediátricos.³

No entanto, muito ainda  necessário conhecer. Se a heterogeneidade ocorre em rela6o  idade, sexo e altura, no que diz respeito  etnia isso também  verdadeiro. Assim, estudos com popula6es pediátricas específicas devem ser realizados.

LEITURAS RECOMENDADAS

Koch, V H, Colli A, Saito M I, et al. Monitoriza6o ambulatorial da pressão arterial em adolescentes normais. *Arq. Bras. Cardiol.* 1997;69(1):41-6.

Urbina E, Bruce A, Flynn J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension.* 2008;52:433-51.

V Diretrizes Brasileiras de Monitoriza6o Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitoriza6o Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:1-24.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (RevBrasHipertens) é uma publicação 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, direta ou indiretamente, à hipertensão arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como contribuições originais, desde que tenham sido analisados pelo Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, os quais 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. Entretanto, após a publicação, os direitos de reimpressão passam a ser de propriedade da revista. Os textos devem ser inéditos, terem sido objeto de análise dos autores, não podendo ser reproduzidos sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como contribuições originais devem ser encaminhados por meio eletrônico para o e-mail: rbh@zeppelini.com.br.

Serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial somente os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se coadunam com a quinta 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 uma condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos como mostra a seguir:

- digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
- escrito em português, de acordo com a ortografia vigente – somente os artigos destinados à seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
- conter nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência e uma declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos coautores;
- digitados em Microsoft Word for Windows (inclusive tabelas e textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.
- conter declaração de conflito de interesses e fonte de financiamento.

A **Rev Bras Hipertens** é constituída dos seguintes tipos de publicações: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Cartas ao Editor, Casos Clínicos, Editoriais e artigos de interesse sobre temas específicos e relevantes solicitados por seu Editor ou pelo Conselho Editorial e seção Pós-Graduação.

Cada uma dessas diferentes formas de publicação é regida por normas estabelecidas, as quais serão logo apresentadas.

- Seção 'Como eu faço': são aceitos artigos originais descrevendo a experiência dos autores na abordagem de diferentes situações clínicas relacionadas à hipertensão, desde metodologias aplicadas até a avaliação clínica e a terapêutica. Em linguagem objetiva e prática, os artigos devem ter quatro páginas digitadas, com caracteres Arial 12 e, no máximo, cinco referências.
- Seção 'Pós-Graduação': são publicados resumos de tese de diferentes universidades brasileiras relacionadas ao tema hipertensão, servindo como uma fonte de divulgação dos trabalhos desenvolvidos na área de hipertensão arterial no Brasil. Os autores deverão enviar o resumo da tese em português com no máximo 250 palavras, informando o nome do autor, do orientador e da Instituição em que a tese foi realizada. Os resumos serão considerados para publicação quando ocorrerem até um ano antes do envio.
- Seção 'Artigo original': textos inéditos espontaneamente enviados por seus autores envolvendo os tipos de pesquisa direta ou indiretamente relacionada à hipertensão arterial, incluindo seres humanos e experimental, 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 as disposições expressas nos itens abaixo.

Para a publicação, os manuscritos deverão obedecer às seguintes normas: no máximo dez autores; o título deverá ter no máximo 250 caracteres (incluindo espaços); devem ser enviados Resumo e *Abstract*, mantendo-se a fidelidade entre ambos, sendo que o resumo terá 300 palavras; o texto completo deverá ter no máximo 7.000 palavras (incluindo referências); as referências deverão ter no máximo 40 e são permitidas apenas oito tabelas e figuras no total de ambas.

O manuscrito submetido para publicação deverá também obedecer aos próximos quesitos.

PÁGINA DE ROSTO

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; título resumido com até 50 caracteres; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Devem ser estruturados em: Fundamentos, Objetivo, Materiais e Métodos, Resultados e Conclusões. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

TEXTO

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

REFERÊNCIAS

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

- Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

CRITÉRIOS EDITORIAIS

ARTIGOS DE REVISÃO

Devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre o tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- número de autores – no máximo dez;
- título – no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- título resumido – no máximo até 50 caracteres (incluindo espaços);
- Resumo/*Abstract* (português e inglês);
- número máximo de palavras no resumo – 300;
- texto completo – no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- referências – número máximo permitido 40;
- tabelas e figuras – no máximo oito no total de ambas.

ARTIGOS ORIGINAIS

Também deverão ser apresentados em conformidade com as características estabelecidas a seguir.

Página de rosto

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

Texto

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

Ilustrações, quadros e tabelas

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

Referências

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem

interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

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 serem apontadas no corpo do texto.

CARTAS AO EDITOR

Breves comunicações contendo, no máximo, duas laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12, que reflitam opinião do autor ou de seus autores de assuntos relevantes.

CASOS CLÍNICOS

Apresentação de Casos Clínicos reais que possam contribuir para o aprendizado e a difusão de conhecimentos afeitos à hipertensão arterial ou assuntos afins.

Os casos deverão ter documentação e, preferencialmente, deverão ser ilustrados por figuras, imagens e/ou tabelas para melhor compreensão das mensagens neles contidas. Não poderão ultrapassar cinco laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial e tamanho 12.

EDITORIAIS E ARTIGOS DE INTERESSE

Serão publicados apenas quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

Os textos poderão sofrer revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão ajuizadas pelo Editor e pelo Conselho Editorial.



NEBLOCK

nebivolol

BLOQUEADOR β_1 ALTAMENTE SELETIVO COM ATIVIDADE VASODILATADORA ADICIONAL^{1,2}

 **AÇÃO ALTAMENTE SELETIVA** sobre os receptores β_1 ^{1,2}

 **AUMENTA A SÍNTESE** e liberação endotelial de óxido nítrico^{1,2}

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Interação Medicamentosa: antiarrítmicos de classe I.

NEBLOCK (cloridrato de nebivolol). USO ADULTO. USO ORAL. Reg. MS: 1.0525.0056. Composições, Formas farmacêuticas e Apresentações: NEBLOCK 5 mg: contém 5,45 mg de cloridrato de nebivolol; embalagens contendo 30 comprimidos bisulcados em um dos lados. **INDICAÇÕES:** Hipertensão arterial e Insuficiência cardíaca (IC): tratamento da IC deve ser feito em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes adultos e idosos com idade ≥ 70 anos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação de insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via i.v., doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sinoauricular; bloqueio cardíaco de 2º e 3º grau (sem marcapasso), história de broncoespasmo e asma brônquica; feocromocitoma não tratado; acidose metabólica; bradicardia (FC < 60 b.p.m.), hipotensão arterial, distúrbios circulatórios periféricos graves. Está contraindicado para crianças e adolescentes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Devem ser tomadas precauções no uso de certos anestésicos que causem depressão do miocárdio. Não deve ser administrado a pacientes com ICC não tratada. Nos pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento deve ser interrompido gradualmente. Se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 bpm em repouso e/ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida. Perturbações circulatórias periféricas, bloqueio cardíaco de 1º grau, angina de Prinzmetal. A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos anti-hipertensores de ação central não é geralmente recomendada. Em pacientes com DPOC. **Gravidez:** não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. **Lactação:** a amamentação não é recomendada. Não se recomenda em crianças e adolescentes. Pode ser necessário o ajuste da dose em idosos e em pacientes com Insuficiência renal. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** antiarrítmicos de classe I, antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem e anti-hipertensivos de ação central. Sildenafil também deve ser evitado. Antiarrítmicos de classe III, anestésicos-halogenados voláteis, fentanil, insulina e antidiabéticos orais. Glicosídeos digitálicos antagonistas de cálcio do tipo diidropiridina, antipsicóticos, antidepressivos e AINEs. Paroxetina, fluoxetina, tioridazina, quinidina, cimetidina e nicardipino. **POSOLOGIA:** Os comprimidos podem ser tomados junto com as refeições. Podem ser partidos em 4 partes iguais. **Hipertensão:** Adultos – recomenda-se 5 mg/dia. Insuficiência renal: a dose inicial recomendada é 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada até 5 mg/dia.



UM VALIOSO RECURSO NO CONTROLE DA PA FOI LAPIDADO, ATÉ NO PREÇO. PREÇO ACESSÍVEL.³

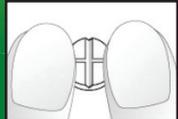
Posologia:

1 comprimido ao dia⁴

Apresentação:

Caixa com 30 comprimidos sulcados em cruz

FACILMENTE QUEBRADO.
ADEQUADO PARA
FRACIONAMENTO DE DOSE⁴



Insuficiência hepática: nestes doentes está contraindicado. Idosos: com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada para 5 mg/dia; com idade superior a 75 anos, deve-se proceder uma monitorização rigorosa destes pacientes. Crianças e adolescentes: não se recomenda o seu uso. Insuficiência cardíaca (IC): O tratamento tem que ser iniciado com um ajuste posológico gradual até que a dose ótima individual de manutenção seja alcançada. Os pacientes devem ter insuficiência cardíaca estabelecida sem manifestação de insuficiência cardíaca aguda nas últimas 6 semanas. Para os pacientes já medicados com terapêutica cardiovascular, a dose destes fármacos deve ser estabilizada duas semanas antes de se iniciar o tratamento. O ajuste posológico inicial deve ser estabelecido por fases, de acordo com a tolerabilidade do paciente: 1,25 mg, 1 vez/dia, aumentando para 2,5 mg, 1 vez/dia, depois para 5 mg, 1 vez/dia e posteriormente para 10 mg, 1 vez/dia. A dose máxima recomendada é de 10 mg, 1 vez/dia. Não é recomendável suspender abruptamente o tratamento, pois pode originar agravamento da IC. No caso de ser aconselhável a descontinuação do tratamento, a dose deve ser gradualmente diminuída para metade, semana a semana. Insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico com insuficiência renal leve a moderada. Não se recomenda com insuficiência renal grave. Insuficiência hepática: nestes pacientes está contraindicado. Idosos: não é necessário ajuste posológico. Crianças e adolescentes: não se recomenda o uso. REAÇÕES ADVERSAS: na maioria são de intensidade ligeira a moderada e as mais frequentes são: cefaleia, tontura, parestesia, dispneia, obstipação, náusea, diarreia, fadiga, edema, bradicardia, hipotensão, tonturas e hipotensão postural. (Dez 12) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO".

Referências: 1. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17-32. 2. Moen MD, et al. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs* 2006; 66 (10): 1389-409. 3. ABCFARMA, abril de 2013 4. Neblock – Bula do produto.

No combate à hipertensão, muita gente importante já fez a sua parte.



Carolina Ferraz



Lázaro Ramos



Samuel Rosa



Natália do Vale



Guilhermina Guinle



Natália Guimarães



Caio Castro



Ronaldo Nazário



Paloma Bernardi



Bel Marques



Vitor Belfort



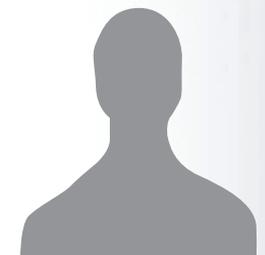
Ney Matogrosso



Letícia Sabatella



Humberto Gessinger



E você?

Cardiologista, ajude a disseminar esta campanha e contribua ativamente para controlar os males da maior causadora de mortes do país. Sua participação é fundamental.

Realização



www.eusou12por8.com.br



COVERSYL PLUS™

perindopril 4mg + indapamida 1,25mg



Potência anti-hipertensiva **24h**^{1,2}



Proteção cardiovascular³



Redução da mortalidade total^{3,4}



Neutralidade metabólica^{5,6}

**HIPERTENSO
DIABÉTICO**³

DESDE O DIAGNÓSTICO⁷



NÃO CONTROLADO
EM MONOTERAPIA⁷



+ OUTROS
AGENTES
ANTI-HIPERTENSIVOS⁷



**comprimido
ao dia**⁸

1. Mourad JJ et al. J Hypertens. 2004;22:2379-2386. 2. Bagueu JP, et al. Clin Drug Invest. 2007;27(11):735-753. 3. ADVANCE Collaborative Group. Lancet 2007; 370:829-40. 4. Van Vark LC et al. Inibidores da enzima conversora de angiotensina reduzem a mortalidade na hipertensão: meta-análise de estudos clínicos randomizados com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona envolvendo 158.998 pacientes. Europ Heart J (2012) 33, 2088–2097. 5. Ambrosioni E, Safar M, Degautec JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies J Hypertens. 1998;16:1677-1684. 6. Akram J, et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study Cur Med Res Opin.2007;23:2929-2936. 7. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51. 8. Coversyl Plus (perindopril + indapamida) – Vide bula do medicamento

Contraindicação: Insuficiência renal grave. **Interação Medicamentosa:** Não utilizar em associação com lítio.

Registrado no MS sob no 1.1278.0056

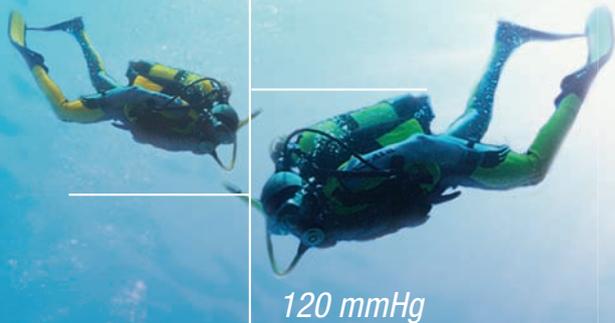
Coversyl Plus (perindopril 4mg + indapamida 1,25mg). **Indicação:** hipertensão arterial. Uso adulto. **Contraindicações:** gravidez e amamentação, hipersensibilidade ao perindopril, à indapamida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula; insuficiência cardíaca descompensada não tratada, insuficiências hepática ou renal graves; encefalopatia hepática; hipocalemia; angiodema hereditário; hipercalemia e pacientes dialisados. **Interações medicamentosas não recomendadas:** lítio, diuréticos poupadores de potássio e sais de potássio. **Interações que exigem precaução de uso:** antidiabéticos, baclofeno, AINEs. **Precauções:** gravidez e lactação. É aconselhável monitorar o equilíbrio hidroeletrólítico do paciente tratado, principalmente em indivíduos predispostos à hipocalemia, diabetes e indivíduos com gota. **Reações adversas:** astenia, afecções cutâneas, hipotensão ortostática, dor de cabeça, manifestações alérgicas, dores estomacais, falta de apetite e de paladar, tosse seca, xerostomia. **Posologia:** Um comprimido ao dia, de preferência pela manhã, antes do café da manhã. **Superdosagem:** O tratamento de urgência consiste na eliminação rápida dos produtos ingeridos através de lavagem gástrica seguida da normalização do equilíbrio hidroeletrólítico e/ou administração de carvão ativo. **Venda sob prescrição médica.**

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA. Estrada dos Bandeirantes, 4211 - Jacarepaguá - RJ CEP 22775-113 Tel.: (21) 2142-1414 FAX: (21)2142-1415. Escritório: Av. Paulista, 1439/conj. 144 - CEP 01311-200 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 3141-2841.

SAC 0800 7033431

MATERIAL DE DIVULGAÇÃO EXCLUSIVO A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICAMENTO.

SERVIER



80 mmHg

120 mmHg

Brator^H

valsartana +
hidroclorotiazida

Ação combinada no tratamento da hipertensão

Estudo de bioequivalência¹ - qualidade Torrent

Versatilidade de todas as apresentações com
tratamento mensal completo²



APRESENTAÇÕES

80 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

160 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

160 mg + 25 mg

30 comprimidos

320 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

320 mg + 25 mg

30 comprimidos

BRATOR H[®] (Valsartana + Hidroclorotiazida). Registro MS: 1.0525.0050. USO ORAL. USO ADULTO. Composição, Formas farmacêuticas e Apresentações: BRATOR H[®] 80mg + 12,5mg; 160mg + 12,5mg; 160mg + 25mg; 320mg + 12,5mg; 320mg + 25mg. Embalagens com 30 comprimidos. **Indicações:** Hipertensão arterial sistêmica. **Contraindicações:** pacientes que possuem hipersensibilidade conhecida à valsartana, hidroclorotiazida ou a qualquer um dos componentes da formulação, durante a gravidez e em pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar, colestase, anúria, insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), hipocalcemia refratária, hiponatremia, hipercalemia e hiperuricemia sintomática e em crianças. **Advertências e precauções:** uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível sérico de potássio. Pode haver hipocalcemia em pacientes sob terapia com diuréticos tiazídicos. Aconselha-se monitorização frequente do potássio sérico. Antes do início do tratamento com valsartana + hidroclorotiazida, a depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser tratadas. Lúpus eritematoso sistêmico pode ser acentuado ou ativado pelo uso de diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida. **Interações medicamentosas:** com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que possam alterar os níveis de potássio. Há relatos de aumento reversível dos níveis séricos de lítio e toxicidade durante a administração de inibidores da ECA e de diuréticos tiazídicos. Devido ao tiazídico, pode haver interação com derivados do curare, AINEs, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico, insulina e/ou antidiabéticos orais, alopurinol, agentes anticolinérgicos, metildopa, colestiramina e carbamazepina. **Reações adversas:** em geral são de intensidade leve e passageira. A associação apresentou incidência total de reações adversas semelhante à do placebo. As mais frequentes foram: diarreia, cefaleias, lombalgia, fadiga, artralgia, tonturas e tosse. **Posologia:** a dose indicada é de 1 comprimido uma vez ao dia. Quando clinicamente apropriado pode ser administrado 80 mg + 12,5 mg ou 160 mg + 12,5 mg ou 320 mg + 12,5 mg. Se necessário, pode ser utilizado 160 mg + 25 mg ou 320 mg + 25 mg. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada. Para pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar leve a moderada e sem colestase não há necessidade de ajuste de dose. Não há dados suficientes sobre a segurança e a eficácia em crianças. Pacientes idosos: não há necessidade de ajuste de dose. (Jun 13). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Anand S K. "An Open Label, Randomised, 2-Period, 2-Treatment, 2-Sequence, Crossover, Single-Dose Bioequivalence Study of Valsartan and Hydrochlorothiazide 320/25mg Tablet (Test; Torrent Pharmaceuticals Ltd., India) versus Diovan[®] HCT 320/25mg Tablet (Reference; Novartis Bioscience SA, Brazil) in Healthy Human Volunteers under Fasting Conditions." Study Code: PK-09-061. Bio Evaluation Centre, Torrent Pharmaceuticals Ltd., 2009. 2. Bula do Produto.



Contraindicações: gravidez e hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Interações Medicamentosas: diuréticos poupadores de potássio.