

Revista Brasileira de

Hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 26 - Número 4 - 2019

- HIPERTENSÃO ARTERIAL E CORAÇÃO
- NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: PERSPECTIVAS ATUAIS
- DOENÇA RENAL E HIPERTENSÃO
- DM2 E NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR
- VITAMINA D, HIPERTENSÃO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM 116 655 INDIVÍDUOS DA POPULAÇÃO EM GERAL: UM ESTUDO GENÉTICO
- FREQUÊNCIA CARDÍACA NA HIPERTENSÃO: REVISÃO E OPINIÃO DO ESPECIALISTA

Editor

Juan Yugar Toledo

Editores-Setoriais

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)
 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)
 Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)
 Eduardo Barbosa (RS)
 Eduardo Barbosa Coelho (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)
 Maria Teresa Nogueira Bombig (SP)
 Maurício Wajngarten (SP)
 Michel Batlouni (SP)

Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)
 Oswaldo Passarelli Jr. (SP)
 Paula Freitas Martins Burgos (SP)
 Paulo Toscano (PA)
 Rafael Leite Luna (RJ)
 Rogério Baumgratz de Paula (MG)
 Sérgio Henrique Ferreira (SP)
 Weimar Sebba (GO)
 William da Costa (SP)
 Wille Oigman (RJ)
 Yoná Afonso Francisco (SP)

Sociedade Brasileira de Cardiologia**Diretoria (Biênio 2018/2019)**

Presidente	Oscar Pereira Dutra
Vice-Presidente	José Wanderley Neto
Diretor Financeiro	Denilson Campos de Albuquerque
Diretor Científico	Dalton Bertolim Prêcoma
Diretor Administrativo	Wolney de Andrade Martins
Diretor de Qualidade Assistencial	Evandro Tinoco Mesquita
Diretor de Comunicação	Romeu Sergio Meneghelo
Diretor de Tecnologia da Informação	Miguel Antônio Moretti
Diretor de Relações Governamentais	José Carlos Quinaglia e Silva
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - SBC/Funcor	Fernando Augusto Alves da Costa
Diretor de Departamentos Especializados	Audes Diógenes de Magalhães Feitosa
Diretor de Pesquisa	Fernando Bacal

**Diretoria (Biênio 2018/2019)**

Presidente	Dr. Rui Manuel dos Santos Povia (SP)
Vice-presidente	Dr. Osni Moreira Filho (PR)
Diretor Administrativo	Dr. Marcio Gonçalves de Sousa (SP)
Diretora Financeira	Dra. Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães (BA)
Diretor Científico	Dr. José Fernando Vilela Martin (SP)
Diretor Relações	Dr. Armando Martins Pinto (MG)

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

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

Gestão Editorial

Atha Comunicação e Editora

 Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - conj. 410 - CEP: 04044-903 - São Paulo - SP
 Tel/Fax: (11) 5087-9502/5579-5308 - 1atha@uol.com.br


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

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

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

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

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

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

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

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

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

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

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

5.1 Página de rosto, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

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

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Juan Carlos Yugar-Toledo
Editor da Revista Brasileira
de Hipertensão Arterial
Gestão 2018-2019

Prezados colegas do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia,

Neste último número do volume 26 (2019) da Revista Brasileira de Hipertensão são apresentados três instigantes artigos de revisão descritos pelos autores com irretocável propriedade intitulados **Hipertensão e coração, Neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes *mellitus*: perspectivas atuais e Doença renal e hipertensão.**

Ilustrando a revisão sobre neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) em pacientes com diabetes *mellitus* é apresentado um caso clínico esclarecedor que debate o assunto de forma simples e prática.

Complementando esta edição, na seção Literatura Atual, dois interessantes artigos. O primeiro **Vitamina D, hipertensão e acidente vascular cerebral isquêmico em 116 655 indivíduos da população em geral: Um estudo genético** e o segundo **Frequência cardíaca na hipertensão: Revisão e opinião do especialista** são comentados e debatidos amplamente pelos autores.

Agradeço a colaboração de todos os colegas e o apoio incondicional da diretoria do departamento durante as gestões 2016-2017 e 2018-2019, períodos no quais permaneci como editor da Revista Brasileira de Hipertensão Arterial do DHA-SBC.

Boa leitura.

ARTIGO REVISÃO/ARTICLE REVIEW

HIPERTENSÃO ARTERIAL E CORAÇÃO <i>ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART</i> Fernando Focaccia Póvoa	126
NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: PERSPECTIVAS ATUAIS <i>CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: CURRENT OUTLOOK</i> Maira Regina de Souza, Tatiane de Azevedo Rubio, Larissa Morete Caieiro da Costa, Priscilla Galisteu de Mello, Antonio Carlos Pires, Lúcia Helena Buonalumi Tacito, Luciana Neves Cosenso Martin, Heitor Moreno Júnior, José Fernando Vilela Martin, Juan Carlos Yugar-Toledo	131
DOENÇA RENAL E HIPERTENSÃO <i>KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION</i> Celso Amodeo	137

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

DM2 E NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR <i>DM2 AND CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY</i> Larissa Morete Caieiro da Costa, Maira Regina de Souza, Tatiane de Azevedo Rubio, Priscilla Galisteu de Mello, Lúcia Helena Buonalumi Tacito, Luciana Neves Cosenso Martin, José Fernando Vilela Martin, Juan Carlos Yugar-Toledo	140
--	-----

ARTIGO DE LITERATURA ATUAL/CURRENT LITERATURE ARTICLE

VITAMINA D, HIPERTENSÃO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM 116 655 INDIVÍDUOS DA POPULAÇÃO EM GERAL: UM ESTUDO GENÉTICO <i>VITAMIN D, HYPERTENSION, AND ISCHEMIC STROKE IN 116 655 INDIVIDUALS FROM THE GENERAL POPULATION: A GENETIC STUDY</i> Afzal S, and Nordestgaard BG. Hypertension. 2017;70:499-507 Comentários: Margaret Assad Cavalcante	142
FREQUÊNCIA CARDÍACA NA HIPERTENSÃO: REVISÃO E OPINIÃO DO ESPECIALISTA <i>HEART RATE IN HYPERTENSION: REVIEW AND EXPERT OPINION</i> Khan, R. Vijayakumar, and J. P. S. Sawhney. International Journal of Hypertension Volume 2019, Article ID 2087064, 6 pages Comentários: Tatiane de Azevedo Rubio	144

HIPERTENSÃO ARTERIAL E CORAÇÃO

ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART

Fernando Focaccia Póvoa¹

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é maior fator de risco modificável para as doenças cardiocerebrovasculares e regularmente coexiste com outras patologias como: diabetes *mellitus*, dislipidemia, doença renal crônica e tabagismo. Acumulando em torno de 10 milhões de mortes e aproximadamente 200 milhões de incapacidade ajustados pelos anos de vida a HA é o principal risco para mortes prematuras no mundo. O remodelamento ventricular se manifesta como modificações do tamanho, massa, geometria e função do coração, através de um conjunto de alterações genéticas, moleculares, neuro-humorais, celulares e intersticial. A fisiopatologia é multifatorial, envolvendo cascatas de sinalização, expressão gênica de proteínas, resposta adaptativa mediada por mecanismos neuro-hormonais e o sistema imunológico adaptativo e inato. O estiramento mecânico do miocárdico transforma os fibroblastos em miofibroblastos desenvolvendo a fibrose miocárdica com o aumento da produção de fibras de colágenos do tipo I e II. As cifras pressóricas elevadas levam a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica cujo espessamento do septo e da parede posterior se torna mais importante, sendo uma adaptação típica a um aumento da pós carga. As consequências da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) são: insuficiência cardíaca, aterosclerose, arritmias supra-ventriculares e ventriculares. A redução dos níveis pressóricos com terapia anti-hipertensiva precoce evita a HVE irreversível. A reversão da hipertrofia e a sua correlação com o tratamento anti-hipertensivo é extremamente complexa e envolve diversos mecanismos. Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina podem prevenir a insuficiência cardíaca sintomática.

Descritores: Hipertensão; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Fator de Risco.

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) is a major modifiable risk factor for cardio-cerebrovascular diseases and regularly coexists with other pathologies such as diabetes mellitus, dyslipidemia, chronic kidney disease and smoking. Accumulating around 10 million deaths and approximately 200 million disability-adjusted for years of life, AH is the main risk for premature deaths worldwide. Ventricular remodeling manifests itself as changes in the size, mass, geometry and function of the heart, through a set of genetic, molecular, neurohumoral, cellular and interstitial changes. Pathophysiology is multifactorial, involving signaling cascades, protein gene expression, adaptive response mediated by neurohormonal mechanisms and the adaptive and innate immune system. The mechanical stretching of the myocardium transforms fibroblasts into myofibroblasts, developing myocardial fibrosis with increased production of type I and II collagen fibers. High pressure levels lead to concentric left ventricular hypertrophy whose septum and posterior thickening wall becomes more important, being a typical adaptation to an increase in afterload. The consequences of left ventricular hypertrophy (LVH) are heart failure, atherosclerosis, supraventricular, and ventricular arrhythmias. Reducing pressure levels with early antihypertensive therapy prevents irreversible LVH. The reversal of hypertrophy and its correlation with antihypertensive treatment is extremely complex and involves several mechanisms. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers can prevent symptomatic heart failure.

Keywords: Hypertension; Hypertrophy, Left Ventricular; Risk Factors.

INTRODUÇÃO

A exposição prolongada de cifras pressóricas elevadas causa diversas alterações na estrutura miocárdica, endotélio coronariano e o sistema de condução cardíaco. A hipertensão arterial (HA) é maior fator de risco modificável para as

doenças cardiocerebrovasculares e frequentemente coexiste com outras patologias como: diabetes *mellitus*, dislipidemia, doença renal crônica e tabagismo.¹

A HA atinge primeiramente o ventrículo esquerdo, induzindo o remodelamento cardíaco em três diferentes padrões

1. Médico do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo, Professor da Disciplina de Emergências Médicas do Centro de Ciências Médicas de Santos- UNILus

Correspondência: nandipovoa@hotmail.com

geométricos: remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo.²O remodelamento ventricular se manifesta clinicamente como modificações do tamanho, massa, geometria e função do coração, através de um conjunto de alterações genéticas, moleculares, neuro-humorais, celulares e intersticiais. Se em tempo hábil a causa for removível esse processo pode ser reversível. Permanecendo o estímulo agressivo por longo período, e quando a mudança da geometria cardíaca para compensar o estresse for insuficiente ou a sobrecarga ultrapassar a capacidade do coração de se hipertrofiar, surge um círculo vicioso dilatando as câmaras cardíacas, alteração na geometria, contratilidade e relaxamento.³

FISIOPATOLOGIA

O remodelamento ventricular em resposta a HA envolve uma interação complexa de cardiomiócitos, células endoteliais, fibroblastos e o sistema imunológico.⁴O estiramento mecânico das fibras cardíacas ativa cascatas de sinalização, realizando a expressão gênica de proteínas (actina e miosina, por exemplo) organizando-as nos sarcômeros. Em geral, o estresse na parede do ventrículo é reduzido com o aumento do tamanho do cardiomiócito pela adição de sarcômeros em paralelo, no caso de sobrecarga pressórica. No entanto, caso a sobrecarga seja volumétrica a disposição dos sarcômeros será em série.⁵Esta resposta adaptativa também é mediada por vários mecanismos neuro-humorais, envolvendo a expressão de catecolaminas, angiotensina II e fatores de crescimento de outras células cardíacas independente dos miócitos.⁶O sistema imunológico adaptativo e inato desempenha um importante papel na patogênese da HA e nas lesões de órgão-alvo.⁷ Por meio de ensaios clínicos, um desequilíbrio da imunidade adaptativa demonstrou que níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios contribuem para lesão de órgão-alvo em pacientes hipertensos.⁸O estiramento mecânico do miocárdio transforma os fibroblastos em miofibroblastos desenvolvendo a fibrose miocárdica com o aumento da produção de fibras de colágenos do tipo I e II.⁹A produção exagerada ou anormal de colágeno pelos fibroblastos decorrentes de estímulos patológicos pode enrijecer e prejudicar a dinâmica cardíaca, pois a arquitetura do miocárdio está disposta por miócitos envolvidos por uma rede fibrilar de colágeno ordenado em feixes musculares para melhor contração.⁸Existem outros mecanismos que prejudicam a função cardíaca. A isquemia relativa, mais acentuada na região subendocárdica, ocorre por diminuição relativa de capilares coronarianos, aumento da distância para difusão do oxigênio entre os vasos e os miócitos além de alterações estruturais e funcionais das arteríolas coronarianas. Com a hipóxia ocorre depleção de fosfatos, principalmente a creatina-fosfato, levando a um grande prejuízo energético.¹⁰A hipertensão de longa duração forma a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica cujo espessamento do septo e da parede posterior se torna mais importante, sendo uma adaptação típica a um aumento da pós-carga. A hipertrofia excêntrica ocorre nas fases mais avançadas da cardiopatia hipertensiva, onde além do espessamento ocorre dilatação das paredes ventricular, sendo um prenúncio de insuficiência cardíaca. Aproximadamente 13% dos pacientes apresentam a forma

remodelação concêntrica definida pelos especialistas como uma sub-forma, onde a massa ventricular está normal, apesar da parede e/ou septo espessados.¹¹A prevalência dos padrões geométricos varia de acordo com a população estudada, métodos diagnósticos e como são definidos os padrões geométricos pelas diferentes sociedades. Uma metanálise envolvendo 30 estudos, com um total de 37.700 pacientes demonstrou que a hipertrofia ventricular esquerda estava presente 36 a 41% dos pacientes hipertensos. Em pacientes diabéticos ou com HA refratária essa prevalência aumentou para 58 a 77%.¹²Os estudos de Framingham demonstraram que o peso normal do ventrículo é de 100 g/m² para mulheres e 131 g/m² para homens, contudo as recomendações do último "guideline" europeu considera os valores de normalidade inferior 95 g/m² e 115 g/m², respectivamente para mulher e o homem.¹³Com o avanço dos métodos complementares, principalmente da ecocardiografia, método mais sensível e específico que a eletrocardiografia, e estudando a população de Framingham, a prevalência de hipertrofia ventricular esquerda foi de 16% e 19% para homens e mulheres, respectivamente. Em pacientes septuagenários, a prevalência aumenta substancialmente, em torno de 33% para homens e 49% para mulheres.¹⁴A HA foi o principal risco para de mortes prematuras no ano de 2015, acumulando em torno de 10 milhões de mortes e aproximadamente 200 milhões de incapacidade ajustados pelos anos de vida. Independente do avanço do tratamento e do diagnóstico nos últimos 30 anos, a incapacidade ajustada pelos anos de vida aumentou 40% desde 1990, Cifras pressóricas sistólicas iguais ou superiores 140 mmHg são responsáveis pela maior parte da carga de mortalidade e incapacidade, e o maior número de mortes relacionadas a pressão arterial sistólica por ano; e se deve a cardiopatia isquêmica (4,9 milhões), acidente vascular encefálico hemorrágico (2,0 milhões) e o acidente vascular encefálico isquêmico (1,5 milhão).¹⁵ Desta forma há uma associação muito forte entre hipertrofia ventricular esquerda e o acidente vascular encefálico, independente dos valores da pressão arterial tanto de consultório quanto pela monitorização ambulatorial da pressão arterial.¹⁶A hipertensão raramente ocorre isoladamente, normalmente se acompanha outros fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia, tabagismo, obesidade e a intolerância a glicose.¹⁷ E a hipertrofia ventricular apresenta relação causal com o aumento da íntima e da média das carótidas, disfunção endotelial, níveis de HDL-colesterol, glicemia, viscosidade sanguínea e microalbuminúria; sendo um marcador independente de aterosclerose.¹⁶

DETERMINANTES CLÍNICOS DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

A medida isolada da pressão arterial e a relação com a hipertrofia ventricular esquerda é muito baixa, no entanto a HA é o principal fator desencadeante. Em relação a pressão aferida no consultório, a utilização da MAPA foi a que melhor se correlacionou com massa do ventrículo esquerdo.¹⁸ No entanto pacientes com normotensão do avental branco apresentaram significante relação deste fenômeno com a massa do ventrículo esquerdo.¹⁹Os pacientes que não apresentam o descenso noturno (*non-dippers*), e o aumento matutino foram os indicadores mais precisos no aumento da massa cardíaca.²⁰

Com os estudos de Framingham, observou-se não haver correlação entre senescência e a hipertrofia do ventrículo esquerdo.²¹ Porém alguns fatores colaboram com o aumento da massa tais como: aumento pressórico dentro dos limites da normalidade, resistência arterial periférica aumentada substituição dos miócitos por tecido conectivo e doenças infiltrativas.²² Devido ao aspecto hormonal, a mulher apresenta para qualquer nível pressórico massa cardíaca menor que o homem. Indivíduos afrodescendentes evoluem com maior intensidade de lesões em órgãos-alvo (insuficiência cardíaca e insuficiência renal), eventos cardiocerebrovasculares (acidente vascular encefálico e infarto do miocárdico) e morte súbita.²³

CONSEQUÊNCIAS DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Insuficiência Cardíaca

A HA é o principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Estudos de Framingham observaram que a hipertensão precedia o surgimento da insuficiência cardíaca em 91% dos pacientes no seguimento de 20 anos.²⁴ A cardiopatia hipertensiva inclui o desenvolvimento da disfunção diastólica, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida.²⁵ A disfunção diastólica é a primeira manifestação da cardiopatia hipertensiva e afeta, aproximadamente, 27 % da população geral.²⁶ Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção diastólica são obesidade, hipertensão, diabetes e insuficiência renal.²⁷ Atualmente, a disfunção diastólica refere-se a anormalidades no enchimento diastólico, distensibilidade ou o relaxamento do ventrículo esquerdo, e muitos pacientes apresentam-se assintomáticos mesmo com alterações nos parâmetros diastólicos ao ecocardiograma.²⁸ Caso o paciente evolua com sintomas de dispneia, intolerância ao esforço e retenção volêmica, o paciente é classificado com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada desde que a função sistólica esteja preservada. A hipertrofia ventricular esquerda é um achado comum nos pacientes com o aumento progressivo da pressão arterial, podendo estar presente antes mesmo do diagnóstico de HA. A hipertrofia ventricular esquerda pode ser definida como um aumento da massa do ventrículo esquerdo e geralmente é causada pelo aumento da espessura da parede, secundária a um aumento crônico da pós-carga. Inicialmente a pressão provoca um espessamento concêntrico das paredes do ventrículo esquerdo com as cavidades normais ou levemente diminuídas. Com a progressão da hipertensão, a cavidade do ventrículo esquerdo começa a se dilatar causando a hipertrofia excêntrica.²⁷ O desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda patológica está associado com o aumento da fibrose intersticial, causando aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e aumento da pressão de enchimento.²⁹ Pacientes que não apresentam descenso noturno (*non-dippers*) apresenta maior incidência de hipertrofia ventricular esquerda.³⁰ As principais causas de insuficiência cardíaca são doença arterial coronariana e hipertensão. Diferenças raciais, idosos, mulheres, obesos e hipertensos apresentam uma razão de chances maior de apresentar insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (> 50%) que pode progredir para fração

de ejeção reduzida, porém não é comum, a menos que um fator intervenha, como um evento isquêmico.³¹ Com a evolução da disfunção diastólica pode desenvolver a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. O primeiro episódio de insuficiência cardíaca pode ser desencadeado por um aumento no volume ou na pressão intravascular; utilizando medições contínuas de pressões de enchimento intracardíacas, mostram que o aumento significativo da pressão diastólica precede, em até duas semanas, a descompensação aguda.³² O aumento crônico da pós-carga causando disfunção diastólica e hipertrofia ventricular esquerda é o mecanismo mais aceito no desenvolvimento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Associado com obesidade e resistência insulínica, a hipertensão, cronicamente, eleva as alterações cardíacas e aumentando a incidência de insuficiência cardíaca.³³

Arritmias

A gênese das arritmias está implicada em diversos mecanismos arritmogênicos, mecanismos de reentrada, miócitos alargados, discos intercalares múltiplos e pequenas áreas de fibrose além de fatores anatômicos. O estiramento das células miocitárias levam o aumento do automatismo, representando os fatores mecânicos responsáveis pelas arritmias. O aumento da massa do ventrículo, reserva coronariana diminuída, isquemia subendocárdica, contribuem para o aparecimento de arritmias.³⁴ A hipertrofia ventricular esquerda aumenta a incidência de arritmias cardíacas. Estudos retrospectivos em pacientes hipertensos não tratados demonstraram que a cada desvio no aumento da massa ventricular associou-se a 20% no aumento do risco de fibrilação atrial, além de progressão de pacientes com fibrilação atrial paroxística para persistente ou permanente.³⁵ Arritmias supra ventriculares e ventriculares são encontradas em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. Grande metanálise envolvendo 27.141 pacientes revelou chance de 2,8 vezes maior de desenvolver taquicardia ou fibrilação ventricular e 3,4 vezes maior de taquicardia supraventricular na presença de hipertrofia ventricular esquerda.³⁶ Para cada 1 mm de aumento de espessura do septo interventricular ou parede posterior há um aumento de 2 a 3 vezes a ocorrência de ectopias ventriculares.³⁷

Aterosclerose

Em pacientes hipertensos e com hipertrofia ventricular esquerda a incidência de infarto agudo do miocárdio aumenta em 6 a 8 vezes.³⁸ A gênese do ateroma está intimamente ligada a hipertensão arterial, logo a aterosclerose coronariana está mais prevalente nos grupos que apresentam hipertrofia do ventrículo esquerdo e estes pacientes apresentam uma redução da reserva coronária quanto maior for a massa cardíaca.³⁹ Em uma análise de regressão linear multivariável, e uma base populacional de 2.633 pacientes, a massa do ventrículo esquerdo estava proporcionalmente associada com escore de cálcio coronariano.⁴⁰ Estudos observacionais retrospectivos envolvendo pacientes com síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST, cuja reperfusão do fluxo coronariano foi através de angioplastia, demonstraram importante correlação da hipertrofia ventricular esquerda e o aumento do risco de morte por todas as causas, além de que a hipertrofia severa esteve associado ao risco, ainda maior, de mortalidade.⁴¹

Tratamento

Todas as drogas anti-hipertensivas são efetivas em reduzir os níveis pressóricos com eficácia e semelhança; e paralelamente, diminuíram a insuficiência renal, insuficiência cardíaca e o acidente vascular cerebral. Contudo a redução da doença arterial coronariana não foi tão bem demonstrada nos estudos.^{42,43} Investigadores do estudo de Framingham demonstraram melhora significativa da morbidade com a regressão da hipertrofia ventricular esquerda vista no eletrocardiograma ao longo do tempo, e pacientes com aumento da voltagem do QRS apresentavam risco cardiovascular duplicado em relação aos que apresentavam regressão dos critérios de hipertrofia ventricular esquerda.⁴⁴ A regressão na massa do ventrículo esquerdo com terapia anti-hipertensiva varia significativamente da população estudada. Os principais preditores de hipertrofia ventricular esquerda persistente ou falha na regressão da massa são: idade avançada, obesidade central, índice de massa corporal aumentada, doença renal crônica, controle inapropriado da pressão arterial e tempo prolongado de hipertensão.

Portanto, para evitar a hipertrofia ventricular esquerda irreversível é necessária a terapia anti-hipertensiva precocemente, e manejo dos demais fatores de riscos cardiovasculares como controle da diabetes e obesidade.⁴⁵ O colégio europeu de cardiologia recomenda que todos os pacientes com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda sejam tratados com inibidores do sistema renina angiotensina, além de bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos tiazídico, com uma meta de pressão sistólica de 120-130 mmHg.⁴⁶ Uma metanálise avaliando o tratamento anti-hipertensivo com diuréticos tiazídicos, inibidores do sistema angiotensina renina aldosterona foram eficazes na prevenção de insuficiência cardíaca aguda nova.⁴⁷ Resultados do estudo ALLHAT, estudando o papel da clortalidona, lisinopril e amlodipina na prevenção da insuficiência cardíaca, demonstraram que os bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e betabloqueadores eram significativamente

inferiores aos diuréticos. Durante o primeiro ano de tratamento, houve uma maior taxa de insuficiência cardíaca com amlodipina e lisinopril contra a clortalidona, contudo após um ano de tratamento, o risco continuou a diminuir em pacientes recebendo o diurético tiazídico comparado com amlodipina, porém o uso prolongado do inibidor da enzima de conversão de angiotensina demonstrou semelhança efetividade.^{48,49} Pelo fato da inexistência de grandes estudos envolvendo hidroclorotiazida; a clortalidona é o tiazídico preferencial, pelo fato de reduzir insuficiência cardíaca e doença cerebrovascular. Em pacientes com insuficiência cardíaca estágio B (pacientes com disfunção ventricular, porém assintomáticos), os betas bloqueadores podem reverter o remodelamento e melhorar a função do ventrículo esquerdo.⁵⁰

A reversão da hipertrofia e a sua correlação com o tratamento anti-hipertensivo é extremamente complexa e envolve diversos mecanismos, visto que em algumas situações onde ocorre queda da pressão arterial com vasodilatador minoxidil e hidralazina, foi verificado o aumento adicional da massa cardíaca.⁵¹ Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina podem prevenir a insuficiência cardíaca sintomática. Contudo o saculbitril/valsartana aprovado exclusivamente para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, vem apresentando resultados promissores na redução da pressão arterial em pacientes com insuficiência cardíaca. Comparado apenas com o valsartana, a combinação com saculbitril mostrou uma maior redução pressão sistólica e diastólica.⁵² Klingheil et al., verificaram a superioridade dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II sobre os diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão de angiotensina e os antagonistas dos canais de cálcio, na redução da massa do ventrículo esquerdo.⁵³ Por fim, não há um consenso sobre qual droga de escolha para reduzir a hipertrofia, contudo há evidências que a reversão da hipertrofia ventricular reduz desfechos cardiovasculares maiores, sendo sensato a sua prevenção e o tratamento, junto com os demais fatores de risco.

REFERÊNCIAS

- Egan BM, Li J, Hutchison FN et al. Hypertension in the United States, 1999 To 2012. *Circulation*. 2014;130(19):1692-9.
- Ganau A, Devereux RB, Roman NJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8.
- Pontes MR, Leães PE. Remodelamento ventricular: dos mecanismos moleculares e celulares ao tratamento. *Rev Soc Cardiol Do Rio Grande do Sul*. 2004;3:1-7.
- Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *physiol rev*. 1999;79(1):215-62.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the european association of cardiovascular imaging (eacvi) and the american society of echocardiography (ase). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:727-54.
- Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2015;117(1):89-98.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circulation*. 2015;116(6):1022-33.
- Blake CJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM, et al. Blood pressure, c-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108(24):2993-9.
- González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension toward a new view of hypertensive heart disease. *hypertension*. 2018;72(3):549-58.
- Ueyama T, Kawashima S, Sakoda Y, et al. Requirement of activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade in myocardial cell hypertrophy. *J mol cell cardiol*. 2000; 32(6):947-60.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun;19(7):1550-8.
- Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-9.
- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the framingham study. *Circulation*. 1987;75(suppl 1):i-26-i-33.
- 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;108:7-16.
- Forouzanfar MH, Jiu P, Roth GA. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-182.
- Nogueira JB. Regressão da hipertrofia ventricular na hipertensão arterial. diminuirá o risco cardiovascular? *Rev Port Cardiol*. 2005;24(7-8):1007-3.

17. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM Hirsch et al. Reach registry investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.
18. Milliar MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978;1:795-7.
19. Liu JE, Roman MJ, Pini R et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*. 1999;131:564-72.
20. Cuspidi C, Macca G, Sampieri I, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19:1539-45.
21. Gosse P, Desrumbeau GC, Roudant R, et al. Left ventricular mass in normotensive subjects: importance of blood pressure response to activity. *Am J Hypertens*. 1989;2:78-84.
22. Liebson PR, Grandits G, Prineas R et al: Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOHMS). *Circulation*. 1993;87:476-82.
23. Messerli FH, Garavaglia CE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1987;107:158-61.
24. Levy D, Larson M, Vasain R, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275 (20):1557-62.
25. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):543-51.
26. Kuznetsova T, Herbots I, Lopez B, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):105-12.
27. Kane GV, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011;306(8):856-63.
28. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1097-105.
29. Van Hoesen KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*. 1990;82(3):848-55.
30. Fagard RH, Celis H, Thijs I, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61.
31. Desai RV, Ahmed MI, Mujib M, et al. Natural history of concentric left ventricular geometry in community-dwelling older adults without heart failure during seven years of follow-up. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):321-4.
32. Zile MR, Bennett TD, John SM, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-41.
33. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25 pt a):2817-27.
34. Maclenahan JM, Henderson E, Morris KL, et al: Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987;317(13):787-92.
35. Hennersdorf MG, Schueller PO, Steiner S, et al. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation depending on the regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Hypertension*. 2007;30(6):535-40.
36. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1049-52.
37. Messerli FH. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death. *J Hypertens*. 1990;8(suppl 7):181-6.
38. Toyoshima H, Park YD, Ishikawa Y. Effects of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol*. 1982;49(8):1938-45.
39. Strauer BE. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *Am J Cardiol*. 1979;44:730-40.
40. Mehta SK, Rame JE, Khera A, et al. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension*. 2007;49(6):1385-91.
41. Park j, Shin J, Lee T, et al. Left ventricular hypertrophy on long-term cardiovascular outcomes in patients with st-elevation myocardial infarction. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(8):674-9.
42. Marcus O. Kjelsberg. Multiple risk factor intervention trial research group: baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol*. 1985;55:1-15.
43. Leren P, Helgeland A. Oslo hypertension study. *Drugs*. 1986;31(suppl 1):41-5.
44. Levy D, Salomon M, D'agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(4 i):1786-1793.
45. Simone G, Devereux RB, Izzo R, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):1-8.
46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension - the task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european society of hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
47. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):384-94.
48. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation*. 2006;113(18):2201-10.
49. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation*. 1995;91(3):698-706.
50. Colucci WS, Kolia TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the reversal of ventricular remodeling with topol-xl (REVERT) trial. *Circulation*. 2007;116(1):49-56.
51. Chien Y, Frohlich ED. Reversal of left ventricular hypertrophy and cardiac performance. *Curr Opin Cardiol*. 1991;6:716-23.
52. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, et al. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1967-73.
53. Klingbeil AV, Schneider M, Mortus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.

NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: PERSPECTIVAS ATUAIS

CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: CURRENT OUTLOOK

Maira Regina de Souza¹, Tatiane de Azevedo Rubio¹, Larissa Morete Caieiro da Costa¹, Priscilla Galisteu de Mello¹, Antonio Carlos Pires², Lúcia Helena Buonalumi Tacito³, Luciana Neves Cosenso Martin³, Heitor Moreno Júnior⁴, José Fernando Vilela Martin⁵, Juan Carlos Yugar-Toledo^{1,4}

RESUMO

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) é uma complicação comum do diabetes *mellitus* (DM) e frequentemente, subdiagnosticada. A NAC está associada ao aumento da mortalidade, cardiovascular e renal, doença renal crônica e maior morbidade em pacientes com DM. Apesar dessas consequências, muitas vezes, a NAC permanece sem diagnóstico por um período prolongado. Isso geralmente porque a doença é assintomática até a fase avançada, bem como pela falta de informações e de estratégias de triagem. Clinicamente NAC se manifesta por distúrbios funcionais ou condições clínicas que envolvem desajuste das atividades reflexas cardiovasculares, tais como taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, instabilidade cardiovascular intraoperatória, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias e isquemia miocárdica silenciosa. Essas alterações comprometem a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. A NAC, segundo sua evolução, pode ser subdividida em subclínica (fase em que predominam alterações funcionais reversíveis) e clínica (quando as alterações neuronais estruturais estão plenamente estabelecidas). A avaliação da integridade do sistema nervoso autonômico é realizada por meio de exploração da atividade parassimpática, analisando o comportamento da frequência cardíaca (FC) em resposta à respiração profunda, ortostatismo ou manobra de Valsalva. A atividade simpática é explorada por meio de aferição da pressão arterial em resposta a mudança de postura (ortostatismo) e esforço isométrico. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos gráficos complementam essa avaliação. Neste artigo de revisão, analisamos recentes informações sobre a epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, e tratamentos da NAC.

Descritores: Neuropatia Autonômica Cardiovascular; Diabetes Mellitus, Disfunção Autonômica; Hipotensão ortostática; Variabilidade da Frequência cardíaca.

ABSTRACT

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common and often-underdiagnosed complication of diabetes mellitus (DM). CAN is associated with increased mortality, cardiovascular disease, chronic kidney disease, and morbidity in patients with DM, but despite these significant consequences CAN often remains undiagnosed for a prolonged period. This is commonly due to the disease being asymptomatic until the later stages, as well as a lack of easily available screening strategies. Clinically, CAN is manifested by functional disorders or clinical conditions that involve maladjustment of cardiovascular reflex activities, such as tachycardia at rest, exercise intolerance, orthostatic hypotension, intraoperative cardiovascular instability, electrical dysfunction of the heart translated by arrhythmias and silent myocardial ischemia. These changes compromise patients' quality of life and survival. CAN, according to its evolution, can be subdivided into subclinical (phase in which reversible functional changes predominate) and clinical (when structural neuronal changes are fully established). The assessment of the integrity of the autonomic nervous system is performed by exploring parasympathetic activity, analyzing the heart rate in response to deep breathing, orthostatism or Valsalva maneuver. Sympathetic activity is explored by measuring blood pressure in response to a change in posture (orthostatism) and isometric effort. The analysis of heart rate variability (HRV), in the time domain, in the frequency domain and by graphic methods, complement this assessment. In this article, we review the latest developments in the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, consequences, and treatments of CAN in patients with DM.

Keywords: Cardiovascular Autonomic Neuropathy; Diabetes Mellitus; Autonomic Dysfunction; Orthostatic Hypotension; Heart Rate Variability.

1. Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

2. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

3. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

4. Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

5. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é uma das doenças crônicas mais prevalentes do mundo e representa um dos maiores problemas de saúde pública do século XXI. As elevadas incidência e prevalência são atribuídas ao envelhecimento populacional e especialmente ao estilo de vida atual, caracterizado por inatividade física e hábitos alimentares que predispoem à obesidade e síndrome metabólica.¹

De acordo com a Organização Mundial da Saúde² e a *International Diabetes Federation (2015)*, a prevalência do *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) alcança 8,8 % da população mundial.³ No Brasil pesquisas apontam *expansão de 5,3% (2006) para 7,6%, (2016) podendo alcançar índices de 10,2% em algumas capitais*. Índices que contribuem para um aumento significativo na morbimortalidade desses pacientes que comumente apresentam fatores de risco associados como excesso de peso e obesidade.⁴

A Neuropatia Autonômica do Diabetes (NAD) é uma das importantes complicações crônicas do DM tipo 1 (DM1) e DM 2.⁵ A prevalência da NAD tem estreita relação com o tempo da doença e a metodologia de investigação, recentes evidências encontraram uma prevalência > 50%.^{6,7} Contudo, esta manifestação é subdiagnosticada e pouco estudada.

Pode apresentar-se como uma neuropatia focal (forma menos frequente), usualmente aguda e autolimitada, ou como um acometimento difuso, consequência da exposição prolongada à hiperglicemia, polineuropatia sensitiva e motora simétrica e distal (PND), ou como neuropatia autonômica diabética (NAD) comprometendo vários órgãos e sistemas, entre esses o sistema cardiovascular, o trato gastrointestinal, geniturinário e ocular. Essas manifestações comprometem a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.⁸ A Tabela 1 sumariza as manifestações clínicas da NAD.

A NAD tende a ser menos expressa em pacientes idosos com DM2 que frequentemente têm comorbidades concomitantes.

O comprometimento do sistema autonômico cardiovascular no diabético ou neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), quando se manifesta, pode apresentar-se de forma aguda ou crônica, reversível ou não e corresponde à disfunção de um ou dos dois componentes do sistema nervoso autonômico (SNA), simpático ou parassimpático.

Registros de prevalência da NAC variam amplamente. Para DM1 foi registrada uma prevalência entre 17-66% e para DM2 31-73%.⁹ Variação justificada pela utilização de diferentes métodos de avaliação da NAC, amostras populacionais heterogêneas e presença de fatores de risco associados.

A NAC se manifesta por distúrbios funcionais ou condições clínicas, que compreendem desajustes de reflexos cardiovasculares, incapacidade de adaptação cardiovascular a diversas modificações funcionais às quais o organismo está sujeito, incapacidade para um adequado desempenho físico, desajustes de processos fisiológicos, disfunção miocárdica contrátil, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias, isquemia miocárdica silenciosa, outros distúrbios cardiovasculares e morte súbita.¹⁰

Porém sabe-se que os testes diagnósticos alteram-se muito antes do aparecimento desses sintomas e o risco da NAC aumenta com a duração do diabetes, o alcance do controle glicêmico e de forma concomitante do acometimento de outros sistemas e órgãos-alvos.¹¹ São fatores de risco associados à NAC, duração do DM2, dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade.¹²

A NAC pode ser subdividida em subclínica (em que predominam alterações funcionais reversíveis) e clínica (quando já há alterações neuronais estruturais): a primeira somente é diagnosticada por meio de testes e pode ocorrer já a partir do diagnóstico de DM2 ou logo nos primeiros anos da doença; a segunda forma, como o próprio nome indica, é sintomática e ocorre em estágios mais avançados da doença.¹³ (Figura 1)

A importância do rastreamento da forma subclínica da NAC - complicação crônica do DM2 - está no aumento da mortalidade atribuída a esta.¹⁴ O alargamento do intervalo Q-T no eletrocardiograma, muitas vezes não diagnosticado, parece estar diretamente relacionado à morte súbita e morte durante o sono.^{15,16}

Isquemia miocárdica grave e assintomática, associada à arritmia cardíaca, pode ser uma das causas de morte súbita observada em pacientes com NAC.¹⁷⁻¹⁹ Embora, não exista unanimidade a respeito.²⁰ Além dos problemas cardíacos propriamente ditos, esses indivíduos também estão mais propensos a desenvolver eventos cerebrovasculares isquêmicos.^{21,22}

A taxa de mortalidade em cinco anos nos pacientes com NAC em diabéticos é de 27% dos casos, contra 8% nos pacientes sem NAC.²³⁻²⁵ A NAC está associada com risco elevado para infarto do miocárdio silencioso e maior mortalidade.^{23,26}

A primeira manifestação é, em geral, taquicardia de repouso e redução da variabilidade da frequência cardíaca.¹⁵ Posteriormente, a frequência cardíaca pode retornar ao normal, mas os ajustes fisiológicos são perdidos.²⁷ A arritmia sinusal fásica (respiratória) está nitidamente comprometida em indivíduos diabéticos²⁸ e a tolerância ao exercício comprometida com redução da variabilidade dos ajustes da frequência cardíaca e da pressão arterial.²⁹ Além disso, podem ser observadas

Tabela 1. Caracterização clínica das manifestações da neuropatia autonômica em pacientes diabéticos.

Disfunção	Sintomas, sinais, achados clínicos
Cardiovascular	Tonturas, hipotensão postural, hipotensão pós-prandial, taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, isquemia miocárdica ou infarto sem dor, morte súbita e alteração vascular periférica
Autonômica periférica	Alterações na textura da pele, edema, proeminência venosa, formação de calo, perda das unhas, anormalidades na sudorese dos pés
Gastrointestinal	Disfagia, dor retrosternal, pirose, gastroparesia, constipação, diarreia, incontinência fecal
Geniturinária	Disfunção vesical, ejaculação retrógrada, disfunção sexual, dispareunia
Sudomotora	Anidrose distal, sudorese gustatória
Resposta pupilar anormal	Diminuição da acuidade visual no escuro
Resposta neuroendócrina e glicêmica	Redução da secreção de glucagon, secreção retardada de adrenalina.

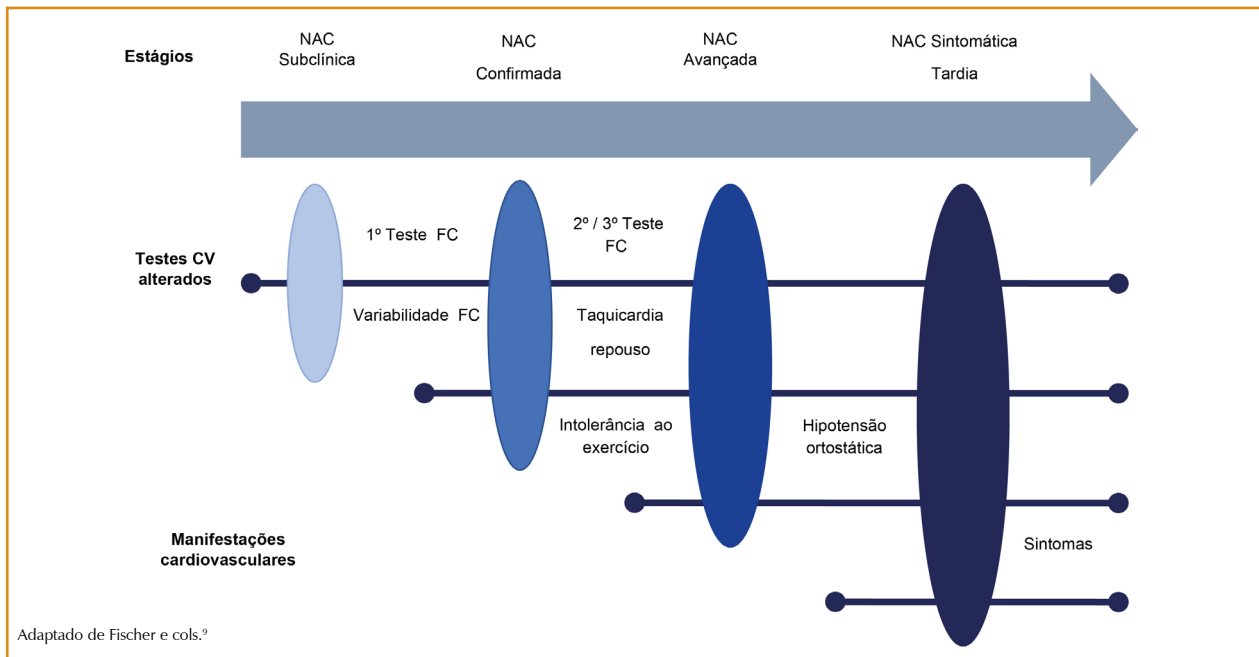


Figura 1. Estágios e principais manifestações clínicas da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) em pacientes diabéticos.

redução da fração de ejeção, disfunção diastólica e diminuição do período de enchimento diastólico de ventrículo esquerdo por redução da complacência.³⁰

A hipotensão postural, definida como uma queda na pressão sistólica de pelo menos 20 mmHg ou na diastólica de 10 mmHg, dentro de 3 minutos após a aquisição da posição ereta,¹¹ é uma manifestação potencialmente grave que promove síncope postural. Resulta da disfunção das fibras vasomotoras simpáticas eferentes, principalmente dos vasos esplâncnicos^{14,31,32} e da diminuição da resistência vascular total, pode ser agravada pelo uso de antidepressivos tricíclicos e por episódios de diarreia.²⁷

As queixas mais frequentes de pacientes com hipotensão postural são: tonturas, fraqueza, fadiga, borramento ou escurecimento visual, sensação de desmaio, dor no pescoço e, até mesmo, síncope. Utilizando-se o teste postural passivo para avaliar os reflexos de taquicardia e ajustes da pressão arterial, foi observado que os pacientes diabéticos, principalmente os mais graves, tinham um aumento da frequência cardíaca significativamente menor que o do grupo controle durante a mudança de decúbito.⁶

Os pacientes com NAC podem desenvolver isquemia miocárdica silenciosa em função da desnervação cardíaca. Alguns estudos sugerem que isso se dá pelo comprometimento das fibras sensitivas aferentes no sistema nervoso autonômico.^{9,33}

Justifica-se a avaliação clínica da função autonômica cardiovascular para determinar o equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática sobre o sistema cardiovascular, cujo significado funcional é de extrema importância e está envolvido na ocorrência de eventos cardiovasculares.^{23,26}

Vários testes foram propostos para avaliar a função autonômica no sistema cardiovascular, como o comportamento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) frente a diferentes estímulos como a respiração, o exercício físico e as mudanças posturais.^{6,15}

NAC subclínica é usualmente detectada por testes reflexos do sistema cardiovascular, os quais permitem detectar precocemente anormalidades na integridade parassimpática e simpática.^{5,26,34,35} São cinco os testes clássicos propostos por Ewing.¹⁵ Considerado padrão ouro por sua fácil execução, segurança, sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade; e são indicados como método de diagnóstico e seguimento da neuropatia autonômica diabética cardiovascular. São eles: as respostas da frequência cardíaca às manobras de Valsalva, ficar em pé e respiração profunda, e as respostas da pressão arterial ao ortostatismo e à contração isométrica sustentada.

Os testes apresentam valor prognóstico, a presença de sintomas associados a testes cardiovasculares alterados é preditiva de taxa elevada de mortalidade (56%) em cinco anos.^{6,11}

Testes da função autonômica, mais sensíveis foram propostos como monitorização eletrocardiográfica de 24h e métodos que avaliam o ritmo circadiano da FC (análise espectral) e da PA (monitorização ambulatorial da PA 24 horas).^{34,36-39}

A “American Diabetes Association” (ADA) recomenda “rastreamento” para NAC por ocasião do diagnóstico de DM2 e 5 anos após o diagnóstico de DM1.⁴⁰ A investigação deve incluir uma história e exame físico buscando sinais de disfunção autonômica e pelo menos três testes cardiovasculares da função autonômica.^{23,40}

DIAGNÓSTICO

Atualmente, o chamado protocolo de 7 testes, que inclui os quatro testes de Ewing (Avaliação da variação da FC durante Expiração/Inspiração, manobra de Valsalva, e mudança postural [ortostatismo], da PA para detecção de Hipotensão ortostática) e a análise das três bandas da distribuição espectral da variação da frequência cardíaca (VLF, HF e LF incluindo a razão HF/LF), constitui o protocolo não invasivo com maior acurácia para a detecção precoce da NAC.⁴¹ Esse protocolo

é um excelente marcador das anormalidades da integridade parassimpática e simpática cardiovascular com elevada especificidade e sensibilidade. A Tabela 2 sumariza os principais testes utilizados na avaliação da NAC.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico de NAC estabelecida exigem pelo menos dois testes autonômicos alterados segundo os critérios de Ewing.

Utilizando o protocolo de sete testes que utiliza simultaneamente dados da análise espectral e dos critérios de Ewing para definir o diagnóstico de NAC podemos encontrar as seguintes categorias:

nenhum ou um teste positivo	Ausência de NAC ou NAC incipiente
Dois testes positivos	NAC estabelecida
Três ou mais teste autonômicos alterados, hipotensão ortostática	NAC sintomática grave

TRATAMENTO

A detecção precoce do NAC é imperativa para o sucesso da abordagem terapêutica, uma vez que a deservação cardiovascular pode ser reversível nos estágios iniciais.

Entre as estratégias terapêuticas propostas cita-se a otimização do controle glicêmico e dos fatores de risco cardiovascular. O controle adequado da glicemia é um dos pilares essenciais do tratamento da NAC, principalmente no DM tipo 1.

No estudo DCCT/EDIC, o controle glicêmico intensivo com insulina em pacientes com DM1 reduziu a incidência de NAC em mais de 50% quando comparado ao tratamento convencional. Esse benefício foi menos evidente em pacientes com DM2.^{41,42}

O estudo STENO-2, envolvendo pacientes com DM2, microalbuminúria e diversos fatores de risco, mostrou que o tratamento multidisciplinar para controle glicêmico, hipertensão arterial, dislipidemia e mudanças no estilo de vida reduziram a incidência de NAC em aproximadamente 60%, inclusive há evidências do efeito favorável do exercício físico sobre a função autonômica.⁴³ No entanto, atividade física deve ser realizada de forma progressiva em pacientes que apresentam atenuação da resposta fisiológica ao esforço.

TRATAMENTO DA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

De modo geral, o tratamento da hipotensão ortostática visa o alívio dos sintomas, principalmente com medidas não farmacológicas, sendo que os valores da PA não são um objetivo em si. Dados de estudos randomizados para avaliar a eficácia de medidas não farmacológicas são escassos.⁴²

Atividades físicas devem ser encorajadas para combater a

Tabela 2. Principais testes utilizados na avaliação da NAC.

Teste	Técnica	Resposta SNA
Variabilidade da FC batimento a batimento	O paciente permanece em decúbito dorsal a 30 graus, após 15 minutos de repouso, realiza esforço expiratório para manter uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos (Valsalva). Em torno do 14º segundo o paciente apresenta uma taquicardia máxima fisiológica. Após esse esforço, a válvula do esfigmomanômetro é liberada e o paciente é acompanhado por ECG durante 30 a 45 segundos, quando ocorre uma bradicardia máxima fisiológica. A razão de Valsalva é a relação entre a taquicardia e a bradicardia ou entre o intervalo RR mais longo e o mais curto normal é > 1,2.	Parassimpático
Resposta da FC ao ortostatismo (razão 30:15)	Consiste em realizar o ECG com o paciente em DD nas mesmas condições acima, e, após se levantar (ortostatismo), avalia-se a relação entre as frequências cardíacas ou os intervalos RR correspondentes à taquicardia máxima em torno do 15º batimento e à bradicardia máxima em torno do 30º batimento. Normalmente, uma taquicardia é seguida por bradicardia reflexa. A proporção de 30:15 deve ser > 1,03.	Parassimpático
Teste da respiração profunda (razão E:I)	Consiste em realizar o ECG durante uma inspiração e expiração profundas com duração mínima de 5 segundos cada uma e obter o índice: frequência cardíaca máxima (inspiração) dividida pela frequência mínima (expiração) uma diferença na frequência cardíaca > 15 bpm é normal e < 10 bpm é anormal.	Parassimpático
Teste da hipotensão ortostática (HO)	Paciente em DD a 30 graus durante 15 minutos de repouso. Afere-se a pressão arterial basal e após três minutos de ortostatismo. Uma queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 20 mmHg é considerada alterada e queda na pressão sistólica entre 10 e 19 mmHg é considerada limítrofe.	Simpático
Análise da VFC no domínio do tempo	RRNN: Média dos intervalos RR normais	Simpático e parassimpático
	SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais.	Simpático e parassimpático
	RMSSD: Desvio-padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes	Parassimpático
	pNN50: Percentual de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 ms	Parassimpático
Análise espectral da VFC no domínio da frequência	VLf: controle do tônus vasomotor, termorregulação e sudorese	Simpático
	LF: controle de barorreceptores	Simpático e parassimpático
	HF: atividade parassimpática	Parassimpático

falta de condicionamento, reconhecido fator de exacerbação da hipotensão ortostática.

Outras medidas não farmacológicas devem incluir orientações sobre manobras físicas, como agachamento, mudanças lentas na postura, ou mudanças no estilo de vida, como evitar refeições com carboidratos simples ou aumentar a ingestão de líquidos. Ainda, a reposição volumétrica com fluidos e sal é fundamental para o controle da hipotensão ortostática.

A hipotensão pós-prandial que ocorre em alguns indivíduos entre 1-2 h após a ingestão de alimentos, pode ser minimizada pelas seguintes recomendações: ingerir refeições com baixo teor de carboidratos, aumentar a hidratação durante as refeições, reduzir a ingestão de álcool, deitar em posição semissentada após a refeição e evitar atividades em pé imediatamente após ingesta.¹¹

Quando a intervenção farmacológica é necessária, uma dose baixa de fludrocortisona (dose 0,05 - 0,2 mg/dia) pode ser benéfica para auxiliar a reposição volêmica em alguns pacientes, embora exista preocupação crescente com o risco de hipertensão supina, hipocalemia, retenção de líquidos e insuficiência cardíaca.¹¹

Midodrine (2,5 – 10 mg 3 vezes ao dia), um agonista alfa-1 adrenérgico, é o único medicamento aprovado pela FDA para tratamento sintomático da hipotensão ortostática. Esse fármaco deve ser titulado gradualmente para maior eficácia. Os principais efeitos adversos são a parestesia, hipertensão supina, bradicardia e retenção urinária.¹¹

Os pacientes devem ser orientados para permanecer em posição vertical ou sentado para minimizar a hipertensão de decúbito dorsal.

Recentemente, a droxidopa foi aprovada pelo FDA para o tratamento da hipotensão ortostática neurogênica, mas não especificamente para pacientes com hipotensão ortostática associada à DM.

Eritropoetina (25 – 75 U/Kg 3 vezes por semana), desmopressina, análogos de somatostatina e beta bloqueadores não seletivos são outros fármacos que podem ser usadas para tratamento sintomático da hipotensão ortostática.

TERAPIA FARMACOLÓGICA BASEADA NA FISIOPATOLOGIA DA NAC

A hiperglicemia promove produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e doença neuronal. Agentes antioxidantes como ácido α -lipóico (ALA), vitaminas A, C e E, acetil L-carnitina, taurina e melatonina podem ter um impacto favorável na prevenção e progressão da NAC.

REFERÊNCIAS

1. Moulis G, Ibañez B, Palmaro A, et al. Cross-national health care database utilization between Spain and France: results from the EPICHRONIC study assessing the prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epidemiol*. 2018 Jul 27;10:863-74..
2. WHO. Global report on diabetes. 2016 - 2018]; Cited on 02/06/2020. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1.
3. IDF Diabetes Atlas. 2017: Brussels - Belgium. Cited on 02/06/2020. Available from: <https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
4. SBD. Novas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2015 [cited

Inibidores da aldose redutase (ARI), que bloqueiam a via do poliol, demonstraram eficácia no tratamento da disfunção autonômica periférica em pacientes DM. Porém, foram ineficazes na prevenção da progressão da NAC.

A terapia tríplice com alopurinol, ácido α -lipóico (ALA) e nicotinamida em indivíduos com DM1 parece proteger a progressão de NAC.

Adicionalmente, a administração combinada de ALA, ω -3 PUFAs e benfotiamina demonstrou redução dos marcadores inflamatórios das doenças crônicas e aumento dos parâmetros da VFC, que pode ser útil na prevenção do desenvolvimento e progressão da NAC.

Alguns estudos observaram melhora dos parâmetros de VFC com o uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e betabloqueadores.^{41,42,44}

CONCLUSÕES

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação crônica comum em pacientes com DM.⁴¹ Os principais fatores de risco são controle glicêmico inadequado, duração do DM, idade, presença de neuropatia periférica, nefropatia, retinopatia, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e tabagismo.

As principais manifestações clínicas da NAC são: taquicardia de repouso, redução da tolerância ao exercício, hipotensão ortostática, pré-síncope e síncope, isquemia silenciosa e instabilidade hemodinâmica intra-operatória.¹⁵

Achados de exames complementares como ausência de descenso noturno durante Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), hipoglicemia assintomática, aumento do intervalo QT no eletrocardiograma, associam-se com risco de morte súbita, insuficiência renal e acidente vascular cerebral em pacientes diabéticos com NAC.⁴⁵

A pesquisa de NAC deve ser iniciada aplicando-se os testes clássicos propostos por Ewing. Esses testes de reflexos cardiovasculares constituem os testes padrão-ouro para o diagnóstico de NAC e pelo menos dois testes devem estar alterados para o diagnóstico definitivo de NAC.¹⁵

A avaliação da função autonômica cardíaca também pode ser realizada mediante análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos geométricos.⁴⁶ Exercício físico associado com controle glicêmico intensivo, além de uso de algumas medicações, como ácido alfa-lipoico, β -bloqueadores e inibidores do SRAA estão entre as estratégias terapêuticas disponíveis para prevenção / reversão das alterações que acompanham a NAC.¹¹

2015; Available from: <http://www.diabetes.org.br/images/2015/atlas-idf-2015.pdf>.

5. Schmid H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus [Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):232-43.
6. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC. Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Mar;52(2):398-406.
7. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):747-87.

8. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):444-52.
9. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:419-34.
10. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J Diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):245-58.
11. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1-24.
12. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
13. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014 Feb;80:21-35.
14. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
15. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;30 Suppl:31-6.
16. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabet Med*. 1999;16(8):626-31.
17. Coumel P, Johnson N, Extramiana F, Maison-Blanche P, Valensi P. Modulation de l'électrocardiogramme et troubles du rythme chez le diabétique [Electrocardiographic changes and rhythm problems in the diabetic]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000;93 Spec No 4:59-66.
18. Jermendy G, Tóth L, Vörös P, Koltai MZ, Pogátsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol*. 1991;46(2):189-200.
19. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(2):175-81.
20. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):240-5.
21. Cha SA, Yun JS, Lim TS, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016 Oct 14;11(10):e0164807.
22. Töyry JP, Niskanen LK, Länsimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27(8):1316-8.
23. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176.
24. Dafaalla MD, Nimir MN, Mohammed MI, Ali OA, Hussein A. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(2):e000336.
25. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991;79(290):495-502.
26. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-31.
27. Said G. Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(6):331-40.
28. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):334-9.
29. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med*. 1989;87(4):382-8.
30. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(11):928-30, 932, 934-44.
31. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain*. 1975 Sep;98(3):341-56.
32. Hilsted J. Testing for autonomic neuropathy. *Ann Clin Res*. 1984;16(2):128-35.
33. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(1):72-7.
34. Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):34.
35. Yun JS, Kim JH, Song KH, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):235-41.
36. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Duthel F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195166.
37. Silva AKFD, Christofaro DGD, Bernardo AFB, Vanderlei FM, Vanderlei LCM. Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Heart Rate Variability Indices in Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(3):255-62.
38. Qiu SH, Xue C, Sun ZL, Steinacker JM, Zügel M, Schumann U. Attenuated heart rate recovery predicts risk of incident diabetes: insights from a meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(12):1676-83.
39. Qiu S, Cai X, Sun Z, et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 9;6(5):e005505.
40. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S28-S37.
41. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154.
42. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251-6.
43. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
44. Lozano T, Ena J. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*. 2017;217(1):46-54.
45. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53.
46. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):317-27.

DOENÇA RENAL E HIPERTENSÃO

KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION

Celso Amodeo¹

Os rins fazem parte do sistema cardiovascular em termos de funções hemodinâmicas e regulatórias. Em um humano normal de 70 kg, cada rim pesa cerca de 130 a 170g e recebe um fluxo sanguíneo de 400 ml/min por 100g; isto equivale a aproximadamente 20% do débito cardíaco. O rim possui um papel central no balanço eletrolítico, na produção e no catabolismo de proteínas e na regulação da pressão sanguínea. A comunicação entre o coração e o rim ocorre em múltiplos níveis, incluindo o sistema nervoso simpático (SNS), através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), e por meio das substâncias vasoativas como a vasopressina, endotelina e os peptídeos natriuréticos.

A prevalência de obesidade vem aumentando na população e isso traz consigo o aumento no diabetes *melittus* tipo 2 (DM) e na hipertensão (HA), distúrbios que, muitas vezes, levam à doença renal crônica (DRC) e à doença cardiovascular (DCV).¹ Entre aqueles que tiveram DM tipo 1 ou tipo 2 por 25 anos ou mais, a prevalência de nefropatia diabética como resultado da doença microvascular é de cerca de 50%.² Aproximadamente metade de todos os casos de doença renal em estágio terminal (DRET) é consequência de nefropatia hipertensiva e/ou diabetes.

Esse quadro se torna mais importante quando observamos um aumento na idade da população. Com o envelhecimento, a diminuição dos níveis de função renal, que ocorre como parte da senescência, atua como um importante fator prognóstico adverso após eventos cardiovasculares. A DRC acelera a progressão da aterosclerose predispõe a uma série de arritmias cardíacas que levam à morte súbita.³

O rim é um regulador central da pressão arterial e controla a pressão intraglomerular através de mecanismo de autorregulação. A retenção de sódio estimula aumentos na pressão arteriolar sistêmica e renal, numa tentativa de forçar maiores níveis de filtração no glomérulo. O dano glomerular ativa diversas vias neuro-humorais que podem elevar ainda mais a pressão sanguínea sistêmica. Esse efeito desencadeia um ciclo vicioso de mais dano glomerular e túbulo-intersticial e piora da hipertensão. Um dos pilares do manejo da combinação de DRC e DCV é o controle rigoroso da pressão arterial. Na maioria dos pacientes com DRC e proteinúria, são necessários três ou mais agentes anti-hipertensivos para atingir um objetivo de pressão arterial de menos de 130/80 mm Hg. O *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)⁴ randomizou 9361 pacientes sem DM com uma TFGe média de 71 ml/min/1,72 m²

e descobriu que uma meta de pressão arterial sistólica de 120 mmHg estava associada a taxas reduzidas de uma primeira ocorrência de infarto do miocárdio (IM), síndrome coronariana aguda (SCA), acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca (IC) ou morte por causas cardiovasculares; no entanto, não houve diferenças nas taxas de progressão para DRC, DRET ou qualquer outro desfecho renal. As principais questões relativas ao estilo de vida para o manejo da DRC e hipertensão incluem alterações alimentares com restrição de sódio, redução de peso de 15% ou mais com uma meta de índice de massa corporal inferior a 25 kg/m² e exercício físico por 60 minutos/dia na maioria dos dias da semana. A terapia farmacológica tem como objetivo o controle rigoroso da pressão arterial com um agente que antagonize o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), geralmente em ação combinada com um diurético tiazídico. A monoterapia com bloqueador do canal de cálcio dihidropiridina para o controle da pressão arterial deve ser evitada devido à relativa dilatação arteriolar aferente, ao aumento da pressão intraglomerular e à piora da lesão glomerular.⁵ Combinações de múltiplos fármacos bloqueadores do SRAA (inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECA] bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs), inibidor direto da renina) não forneceram nenhum benefício adicional, e causaram mais complicações. Índícios clínicos, tais como pressão arterial mal controlada quando o paciente está tomando mais de três agentes, sopros abdominais, história de tabagismo, doença arterial periférica ou uma alteração acentuada da creatinina sérica com a administração de um IECA ou BRA, sugerem a possibilidade de estenose bilateral da artéria renal. Embora a estenose da artéria renal seja responsável por menos de 3% dos casos de DRET, ela representa uma condição potencialmente tratável. Tentativas de reduzir a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) nos rins não melhoraram a pressão arterial ou os desfechos clínicos em estudos adequadamente controlados.

Pacientes com DRC devem ter como meta uma pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg.⁶⁻⁸ A etiologia da DRC pode ser primária ou secundária. Dentre as formas secundária o diabetes associado à hipertensão arterial são as duas principais causas de entrada em programa de diálise desses pacientes.

A presença de DRC em diabetes e hipertensão arterial, em geral, está associada a sobrecarga de volume e maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Outros mecanismos fisiopatogênicos estão envolvidos na gênese

1. Setor de Cardiopatia Hipertensiva, Dislipidemia e Aterosclerose da Disciplina de Cardiologia Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Correspondência: camodeo@terra.com.br

ou agravamento da HAS nos pacientes com DRC, como a atividade simpática exacerbada, a disfunção endotelial (pelo desequilíbrio dos fatores vasoconstritores e vasodilatadores) e as intervenções farmacológicas próprias da população renal crônica que podem contribuir com a manutenção ou o agravamento da HAS nos pacientes (eritropoietina, ciclosporina, esteroides, etc).

A diretriz da *European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension* (2013)⁹ enfatiza que para se atingir as metas de PA em renais crônicos há necessidade de terapia combinada onde os bloqueadores do SRAA devem ser preferências em associação com outros anti-hipertensivos.

Fármacos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina são considerados de primeira linha no tratamento da hipertensão com DRC.^{6,7,10}

Estudos demonstram que o uso de IECAs ou BRAs previne a redução da função renal em maior grau que outros agentes anti-hipertensivos.¹¹ Baseados nessas informações várias diretrizes apontam para os IECAs e BRAs como medicamentos de primeira linha para hipertensos com DRC com ou sem diabetes e presença de proteinúria.¹² Recente metanálise aponta superioridade dos IECAs sobre os BRAs devido redução de 10% na mortalidade por todas as causas com os IECAs.¹³ Deve-se ressaltar que essa metanálise foi realizada com pacientes hipertensos sem DRC e, portanto, a seleção desses agentes em hipertensos com doença renal crônica deve ser baseada em fatores específicos como efeitos adversos e custo do tratamento. O uso combinado de IECA e BRA aumenta o risco de piora da insuficiência renal e não traz benefício na proteção cardiovascular em comparação com o uso dessas classes individualmente.^{10,11}

Para os pacientes com hipertensão e DRC sem proteinúria a classe de medicamentos de primeira linha não está bem estabelecida podendo, portanto, ser utilizada outras classes de medicamentos. Nesses pacientes, frequentemente se associa retenção hidro-salina, possibilitando, portanto, o uso de diuréticos. Os derivados tiazídicos estão indicados nos pacientes com taxa de filtração glomerular acima de 30 ml/min, com benefícios demonstrados na redução da pressão arterial e na proteção cardiovascular.¹⁴ Abaixo desses valores os diuréticos de alça são os indicados.¹⁵ Entretanto, seus benefícios na proteção cardiovascular a longo prazo não estão plenamente estabelecido.¹⁵

REFERÊNCIAS

1. Szczech LA, Stewart RC, Su HL, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS ONE*. 2014;9(11):e110535.
2. Ritz E, Zeng XX, Rychlík I. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;170:19–27.
3. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int*. 2011; 80(6):572–86.
4. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. (SPRINT TRIAL). *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
5. Gashti CN, Bakris GL. The role of calcium antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004 Mar;13(2):155-61.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint

Outra possibilidade de associação medicamentosa no tratamento da hipertensão com DRC é o emprego dos antagonistas dos canais de cálcio (ACC). Estes são considerados de segunda ou terceira opção no tratamento da hipertensão arterial com DRC.^{6,7} Embora não se tenha diferenças significativas na redução da pressão arterial com o uso de dihidropiridínicos (p.ex: amlodipina e nifedipina) e não dihidropiridínicos (p.ex: verapamil, diltiazem) estes últimos demonstram capacidade de redução na proteinúria seja no uso de monoterapia ou em associação com IECAs ou BRAs.¹⁶ Devido a essa propriedade dos ACC não dihidropiridínicos eles devem ser considerados como segunda ou terceira opção no tratamento de hipertensos com DRC e proteinúria. ACC dihidropiridínicos podem ser considerados também como segunda ou terceira opção em hipertensos com DRC, mas sem proteinúria. Presença de edema periférico, rubor facial e constipação são efeitos adversos que podem surgir com o uso de ACC.¹⁰

O uso de antagonistas da aldosterona (espironolactona ou eplerinone) demonstraram capacidade de reduzir a proteinúria quando utilizados em associação com IECAs ou BRAs,^{17,18} podendo, portanto serem utilizados como terceira ou quarta opção na combinação medicamentosa anti-hipertensiva. Entretanto, muita atenção deve ser tomada na possibilidade de hipercalemia nesses pacientes hipertensos com DRC que já estão em uso de medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina.

O aliskiren é um inibidor direto da renina utilizado como monoterapia ou em associação no tratamento da hipertensão arterial. Recente estudo multicêntrico intitulado ALTITUDE demonstrou risco de piora da função renal, hipercalemia e hipotensão em hipertensos diabéticos com DRC (taxa de filtração glomerular <60 ml/min) quando da associação de aliskiren com IECAs ou BRAs.¹⁹

O uso de betabloqueadores na hipertensão com doença renal crônica esta indicado no tratamento em associação na presença de doença coronária e/ou insuficiência cardíaca.¹⁰ Com o uso de betabloqueador e diurético abre-se também a possibilidade do emprego de vasodilatador como a hidralazina na associação medicamentosa. Como vasodilatador direto deve-se também mencionar o minoxidil como quarta ou quinta opção na combinação de fármacos.

Outra classe de medicamentos com possibilidade de utilização em associação são os simpatolíticos de ação central com a clonidina, moxonidina, rilmenidina e alfa-metildopa.

National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.

7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(suppl 1):S1-S266.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care*. 2012;35(suppl 1):S1-S63.
9. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
10. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(suppl 1):S1-S290.

11. Remuzzi G, Chiurciu C, Ruggenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int Suppl.* 2004;66:S90-S96.
12. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007751.
13. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012 Apr 17; Epub ahead of print.
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97.
15. Musini VM, Wright JM, Bassett K, Jauca CD. Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003825.
16. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65:1991-2002.
17. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:542-551.
18. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2641-2650.
19. Aliskiren-containing medications: drug safety communication-new warning and contraindication. *MedWatch.* April 20, 2012. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm301120.htm?source=govdelivery;4/20/2012. Fonte de Referência: Braunwald/Mann – 11ª. Edição – Editora Elsevier.

DM2 E NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

DM2 AND CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

Larissa Morete Caieiro da Costa¹, Maira Regina de Souza¹, Tatiane de Azevedo Rubio¹, Priscilla Galisteu de Mello¹, Lúcia Helena Buonalumi Tacito², Luciana Neves Cosenso Martin², José Fernando Vilela Martin³, Juan Carlos Yugar-Toledo^{1,4}

HISTÓRIA CLÍNICA

Paciente sexo masculino, 70 anos de idade com história de 3 episódios de síncope durante o período pós-operatório de artroplastia de joelho. Os eventos foram associados à mudança de postura (ortostatismo), precedidos de sensação de desfalecimento e palidez, com recuperação completa em menos de um minuto, sem outros sintomas ou alterações. Refere episódios semelhantes anteriormente que não foram investigados.

A medicação em uso incluía metformina, insulina glargina e sinvastatina.

Antecedentes pessoais: Diabetes *mellitus* (DM) há 20 anos, ex-tabagista há 4 meses (20 cigarros/dia). Nega hipertensão arterial, doença cardiovascular, distúrbios gastrointestinais ou disfunção erétil.

Exame físico: Hidratado, normocorado, eupnéico, orientado, afebril.

Peso 76,2 kg, altura 1,60 m (IMC = 29,7 kg/m²).

PA 130/70 mmHg em decúbito dorsal.

Frequência cardíaca (FC) 60 batimentos por minuto.

Semiologia cardiovascular normal.

Exames complementares: glicemia de jejum 162 mg/dL, HbA1c 8%, colesterol LDL 135 mg/dL, creatinina 1,13 mg/dL, taxa de filtração glomerular estimado pela fórmula CKD-EPI de 65,24 mL/min/1,73 m², e relação albumina/creatinina inferior a 3 mg/g.

O ECG mostrou ritmo sinusal, 60 bpm, sem alterações na condução ou repolarização.

Ecocardiograma, Holter-ECG e Doppler de troncos supra-aórticos sem alterações significantes.

QUANDO SUSPEITAR E INDICAR RASTREAMENTO DE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

De acordo com as recomendações do Consenso de Toronto (2011)¹ e da Associação Americana de Diabetes (2017)² a triagem para neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) deve ser realizada nas seguintes circunstâncias:

Em pacientes com DM tipo 2 no momento do diagnóstico.

Em pacientes com DM tipo 1 nos primeiros 5 anos de diagnóstico.

Em indivíduos com DM que apresentam complicações microvasculares.

Em diabéticos com um histórico de inadequado controle glicêmico (HbA1c > 7%), presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares, ou outras complicações crônicas do DM, neuropatia diabética periférica ou doença macrovascular.

Em indivíduos com hipoglicemia de causa desconhecida

Como parte da avaliação pré-operatória para estratificação de risco cardiovascular em pacientes DM que apresentam aumento do risco de labilidade hemodinâmica intra-operatória.

Antes de iniciar um programa intensivo de atividade física em pacientes DM.

Recomenda-se também a realização de uma reavaliação anual em pacientes com DM, tanto dos sintomas sugestivos de NAC como aplicação dos testes diagnósticos para detecção na fase subclínica.

O rastreamento do NAC permite, além do diagnóstico da entidade, a detecção precoce, a estratificação de risco e serve como guia para a otimização do tratamento, tanto em termos de controle glicêmico quanto de fatores de risco cardiovascular.

A hipótese de neuropatia autonômica cardiovascular foi confirmada pelo teste de ortostatismo, que demonstrou queda da PA sistólica de 40 mmHg e sintomas associados (visão turva e fraqueza generalizada).

A investigação ambulatorial foi realizada posteriormente por meio de avaliação da frequência cardíaca durante inspiração/expiração e em posição ortostática.

O primeiro teste mostrou diferença de 5 batimentos por minuto entre inspiração e expiração. No segundo teste a relação R-R entre o 30º batimento cardíaco e o 15º batimento foi igual a 1. Com base nos resultados de ambos os testes e na presença de hipotensão ortostática foi diagnosticada NAC em fase avançada e provavelmente irreversível.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS À DISFUNÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES SEM DIABETES MELLITUS

- Síndrome de taquicardia postural
- Hipocapnia por hipoperfusão cerebral

1. Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

4. Faculdade de Ciências Médicas-Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

- Síncope neurogênica e pré-síncope
- Hipotensão ortostática
- Hipoperfusão cerebral ortostática
- Taquicardia sinusal inapropriada
- Taquicardia sinusal paroxística
- Hipertensão ortostática
- Pseudossíncope psicogênica
- Falência do barorreflexo

QUAL TRATAMENTO DEVE SER ESTABELECIDO?

Medidas não farmacológicas e tratamento farmacológico para o controle dos sintomas ortostáticos foram recomendadas, além de orientações sobre prática de exercícios aeróbicos regulares adaptados às limitações fisiológicas do paciente.

Após 3 meses de acompanhamento, o paciente retornou sem relato de novos episódios de síncope.

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) é uma

complicação do diabetes mellitus (DM) que permanece subdiagnosticada, apesar do alto risco de morbidade e mortalidade associada a essa doença.

NAC é uma doença progressiva que pode inicialmente permanecer subclínica, afetando apenas a função cardiovascular, mas pode progredir para manifestações mais graves que afetam a função simpática.

Os exames de diagnóstico incluem avaliação da integridade do sistema nervoso autonômico cardiovascular, que são baseados nas respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial frente a diferentes estímulos (mudança postural, manobra de Valsalva, esforço sustentado - *hand-grip*) e avaliação da variabilidade da frequência cardíaca mediante monitorização eletrocardiográfica de curta duração ou de 24 horas.

Estratégias de tratamento para NAC em diabéticos são limitadas, a prevenção da progressão da doença envolve controle glicêmico e tratamento sintomático das manifestações clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53.
2. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.

VITAMINA D, HIPERTENSÃO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM 116 655 INDIVÍDUOS DA POPULAÇÃO EM GERAL: UM ESTUDO GENÉTICO

VITAMIN D, HYPERTENSION, AND ISCHEMIC STROKE IN 116 655 INDIVIDUALS FROM THE GENERAL POPULATION: A GENETIC STUDY

Afzal S, and Nordestgaard BG. Hypertension. 2017;70:499-507.

Comentários: Margaret Assad Cavalcante¹

RESUMO

Os pacientes com deficiência de vitamina D têm maior morbidade e mortalidade cardiovascular (CV). Estudos observacionais indicaram que baixas concentrações plasmáticas de vitamina D (25 (OH) D) no plasma, usualmente utilizadas para avaliar o status da vitamina D, estão associadas com pressão arterial (PA) aumentada, hipertensão e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico embora ainda não esteja esclarecido se essas associações são causais.

Além disso, um estudo mendeliano randomizado mostrou um risco aumentado de hipertensão com a vitamina D geneticamente baixa. Entretanto, estudos clínicos randomizados demonstraram um efeito menor ou nenhum da suplementação de vitamina D na redução da PA e risco de doença CV.

O presente estudo avaliou um total de 116 655 indivíduos brancos descendentes de dinamarqueses da população geral que foram submetidos à genotipagem para variantes genéticas DHCR7 e CYP2R1 afetando concentrações plasmáticas de vitamina D; 35517 tinham dosagens plasmáticas da vitamina D. Os desfechos primários foram PA, hipertensão arterial e AVC isquêmico. O acompanhamento médio (mediana) do AVC isquêmico incidente foi de 9,3 anos (variação de 1 dia a 33,6 anos). O escore do alelo DHCR7 / CYP2R1 foi como esperado associado à menor concentração de vitamina D ($F = 328$ e $R^2 = 1,0\%$).

Os desfechos clínicos foram separados em três categorias conforme a concentração de vitamina D: <25 nmol/L (deficiência), 25-49 nmol/L (insuficiência) e níveis normais de vitamina D (≥ 50 nmol/L).

Todas as análises foram ajustadas por idade, sexo, nível escolaridade. Análise observacional foi ajustada para condição de tabagismo, tabagismo cumulativo, consumo de álcool, tempo de lazer, atividade física, índice de massa corpórea, renda, diabetes, relação do não HDL com o HDL-colesterol, antecedentes familiares de AVC (pais) e fibrilação atrial, mês e ano da amostra de sangue. As características dos indivíduos incluídos no estudo observacional e genético foram comparáveis.

Concentrações decrescentes de vitamina D menores que 50 nmol/L apresentaram aumento quase linear na PA, hipertensão arterial e AVC isquêmico. Uma concentração de vitamina D inferior a 10 nmol/L geneticamente determinada foi associada com aumento de 0,68 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,20-1,17) mmHg na PA sistólica e com aumento de 0,36 (95% IC, 0,08-0,63) mmHg na PA diastólica com estimativa observacional correspondente de 0,58 (95% IC, 0,50-0,68) e 0,40 (95% IC, 0,35-0,45) mmHg. O *odds ratio* para hipertensão arterial foi de 1,02 (IC 95%, 0,97-1,08) para uma concentração de vitamina D inferior a 10 nmol/L geneticamente determinada com um correspondente *odds ratio* observacional de 1,06 (95% IC, 1,05-1,07). O *odds ratio* para AVC isquêmico foi de 0,98 (IC 95%, 0,86-1,13) para uma diminuição de 10 nmol/L geneticamente determinada de vitamina D com uma *odds ratio* observacional correspondente de 1,03 (95% IC, 1,01-1,05).

Baixas concentrações genética e observacional de vitamina D foram associadas com PA mais alta, assim como com hipertensão arterial consistente com relações causais. Como a baixa concentração de vitamina D observacional, mas não genética, foi associada ao AVC isquêmico, e como os ICs se sobrepõem, os autores não puderam apoiar nem excluir uma relação causal.

COMENTÁRIOS

Os autores testaram a hipótese de que concentrações de vitamina D geneticamente baixas estão associadas com

PA alta, hipertensão e AVC isquêmico. Primeiro, em análise observacional, foi testada a associação de concentrações de vitamina D com PA, hipertensão e AVC isquêmico; segundo e terceiro, se os genótipos selecionados estavam associados

1. Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE / Hospital Regional, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

com concentrações plasmáticas de vitamina D e com PA, hipertensão e AVC isquêmico; e quarto, se os genótipos selecionados estavam associados à PA, hipertensão e AVC isquêmico consistentes com seu efeito nas concentrações de vitamina D pela análise da variável instrumental.

Este estudo analisado mostrou que baixas concentrações de vitamina D genética e observacional foram associadas com PA mais alta, bem como com hipertensão consistente com relações causais. Como a baixa concentração de vitamina D observacional, mas não genética, foi associada ao AVC isquêmico, e como os ICs se sobrepõem, não foi possível estabelecer nem excluir uma relação causal. Assim, o estudo indica a necessidade de grandes estudos e maiores ensaios de intervenção randomizados que investiguem os efeitos da vitamina D no AVC isquêmico. No entanto, dados os modestos efeitos do nível de vitamina D na PA, os resultados não suportam uma recomendação clara de suplementação de vitamina D para reduzir a PA na prevenção de complicações cardiovasculares, tais como o AVC isquêmico.

Os resultados do presente estudo estão em desacordo com recentes ensaios de intervenção randomizados não mostrando nenhum efeito da suplementação de vitamina D sobre a PA em normotensos e hipertensos. Isso poderia ser explicado pelo fato de ter havido uma associação não linear da concentração de vitamina D com a PA, onde a associação inversa estava principalmente presente para vitamina D <50 nmol/L com uma média estimada de efeito de aumento de $\pm 0,5$ mmHg na PA a cada 10 nmol/L de redução na vitamina D. Assim, pouco efeito é esperado com vitamina D > 50 nmol/L, e o tamanho da amostra necessário para mostrar uma mudança de 1 mm Hg na PA sistólica com 80% de poder em ensaios de intervenção randomizados seria de aproximadamente 3000 pessoas (com base nos dados do estudo DAYLIGHT [The Vitamin D Therapy in Individuals at High Risk of Hypertension Trial]). O qual mostrou que a suplementação de vitamina D não reduziu a pressão arterial em pré-hipertensos e hipertensos estágio 1 com deficiência de vitamina D. Além disso, embora a implicação de um achado positivo em um estudo de randomização mendeliana seja a presença de causalidade, deve ser lembrado que o cenário de um estudo de intervenção randomizado é diferente, e foi investigada a exposição ao longo da vida para vitamina D baixa e não intervenção a curto prazo. No entanto, um estudo randomizado mendeliano prévio também mostrou um efeito de concentração de vitamina D geneticamente baixa na PA alta e hipertensão, indicando que esses achados são robustos. A classificação randomizada das

variantes genéticas ocorre durante a formação dos gametas, desta forma as variantes genéticas permitem uma análise menos susceptível de confusão.

Estudos observacionais mostraram que alguns fatores de risco para AVC isquêmico tais como obesidade, perfil lipídico aterogênico podem estar associados ocasionalmente com baixa concentração de vitamina D. Vários mecanismos tem sido propostos para relacionar a baixa concentração de vitamina D com estas alterações, tais como o efeito no sistema renina angiotensina, espessura e dureza da parede arterial. A PA é afetada pela concentração de hormônio da paratireoide e cálcio que são suprimidos ou aumentados com a suplementação da vitamina D mostrando que ela pode ter efeitos indiretos na PA.

Em uma metanálise realizada com 27 estudos com 3092 participantes, nenhum efeito da suplementação da vitamina D foi observado na PA sistólica (tamanho do efeito, 0,0 [95% CI, -0,8 a 0,8] mm Hg; P=.97; I²=21%) ou na PA diastólica (tamanho do efeito, -0,1 [95% CI, -0,6 a 0,5] mm Hg; P=.84; I²=20%). Resultados similares foram encontrados analisando dados de cada paciente individualmente para PA sistólica (tamanho do efeito, -0,5 [95% CI, -1,3 a 0,4] mm Hg; P=.27; I²=0%) e PA diastólica (tamanho do efeito, 0,2 [95% CI, -0,3 a 0,7] mm Hg; P=.38; I²=0%). Os autores chegaram a conclusão semelhante ao trabalho analisado em que a suplementação de vitamina D foi ineficaz para reduzir a PA e assim não poderia ser usado como agente anti-hipertensivo.

Embora se saiba que a concentração de vitamina D varia com a exposição ao sol e a cor da pele e somente tenham sido estudados brancos dinamarqueses, os achados potencialmente limitam o estudo para outras regiões geográficas.

Recentemente a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) anunciou a mudança do valor de referência da vitamina D. O valor considerado normal era acima de 30 ng/mL, porém, atualmente estão sendo aceitos valores a partir de 20 ng/mL. O posicionamento após a alteração é de que: maior do que 20 ng/mL é o desejável para população geral saudável; entre 30 e 60 ng/mL é o recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-variátricos; entre 10 e 20 ng/mL é considerado baixo com risco de aumentar remodelação óssea e, com isso, perda de massa óssea, além do risco de osteoporose e fraturas; menor do que 10 ng/mL muito baixa e com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, que é a osteomalácia, e raquitismo.

LEITURA RECOMENDADA

1. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al; D-PRESSURE Collaboration. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med.* 2015;175:745–54.
2. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation.* 2015;131:254–62.
3. Serum 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency in Search of a Bone Disease. Sonali Shah et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2321-8.
4. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nature Reviews Endocrinology.* 2017;13:466-79.
5. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D-25(OH)D. *Biblioteca Digital SBPC/ML*, 2017;9(1):7. Disponível em: <http://www.bibliotecaSBPC.org.br/>. Acesso em 02 de junho de 2020.

FREQUÊNCIA CARDÍACA NA HIPERTENSÃO: REVISÃO E OPINIÃO DO ESPECIALISTA

HEART RATE IN HYPERTENSION: REVIEW AND EXPERT OPINION

Khan, R. Vijayakumar, and J. P. S. Sawhney. International Journal of Hypertension Volume 2019, Article ID 2087064, 6 pages

Comentários: Tatiane de Azevedo Rubio¹

RESUMO

A frequência cardíaca (FC) está fortemente associada à pressão arterial periférica e pressão aórtica central, com implicações no prognóstico e da resposta ao tratamento anti-hipertensivo. FC elevada na hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumenta a chance de eventos adversos. Evidências sugerem que a FC é um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular (CV) e total em pacientes com HAS.

O presente trabalho teve como objetivo capacitar médicos e pesquisadores da Índia para identificar e discutir as implicações relacionadas ao gerenciamento da FC na HAS, Especialistas em HAS forneceram recomendações de consenso incluindo as seguintes.

1. A FC tem relação inversa com a pressão aórtica central, sendo assim, a redução da FC está associada a um aumento da pressão aórtica central. Alteração contraposta aos benefícios da redução da FC sobre o risco CV exacerbando o efeito nocivo do aumento da pressão aórtica central.
2. O aumento da FC em repouso está associado a um aumento de incidência de HAS. Observando-se associação linear entre ambos, principalmente em indivíduos com FC > 80 bpm.
3. Uma variabilidade reduzida da FC aumenta ainda mais a propensão ao desenvolvimento de HAS, especialmente em homens.
4. Para um aumento de 10 batimentos por minuto na FC em repouso, ocorre um aumento significativo do risco de eventos e mortalidade CV. Em patinetes sob terapia anti-hipertensiva, a FC constitui um excelente guia prognóstico.
5. O registro ambulatorial da FC com avaliação em vigília e durante o sono pode auxiliar na aferição do impacto nos resultados.
6. A FC alvo em pacientes com HAS permanece incerta. Geralmente, recomenda-se FC < 70 bpm como alvo para o tratamento com betabloqueadores (BBs), podendo ser menor em pacientes com comorbidades como insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana.
7. A adoção de abordagens de estilo de vida saudável para controlar a FC e a HAS é essencial.
8. Indica-se bloqueador beta-1 seletivo em casos sintomáticos com FC elevada além de 80-85 bpm. Espera-se que uma redução de 10 bpm na FC com BBs beneficie pacientes hipertensos. Deve ser dada preferência aos betabloqueadores mais recentes, que reduzem a FC, a pressão arterial periférica e a pressão sistólica central
9. Ainda não está claro se a redução da FC na HAS sem comorbidades altera os resultados da mortalidade CV.

COMENTÁRIOS

Alterações nas pressões periférica e central estão intimamente associadas à FC e essa relação é bastante complexa. A diferença entre pressão central e pressão arterial periférica pode chegar a 20 mmHg. Com relação a desfechos CV, sabe-se que a pressão de pulso central está mais fortemente associada à hipertrofia vascular, extensão da aterosclerose e eventos CV que a pressão de pulso periférica. Por outro lado, elevação da FC aumenta a pressão periférica, enquanto reduz a pressão central. Esses efeitos antagônicos da FC nas duas pressões central e periférica suscitam preocupação com a seleção dos medicamentos anti-hipertensivos. Entre as várias classes de anti-hipertensivos, os BBs reduzem a FC, além de

reduzir a pressão arterial. Todavia, o estudo CAFÉ observou uma redução significativa da pressão aórtica central com o tratamento à base de amlodipina, mas não com o tratamento com atenolol, apesar da redução semelhante nas pressões braquiais. Portanto, diferenças na pressão central com diferentes classes de fármacos poderiam explicar as diferenças nos resultados relatados nesse estudo.

Entretanto, uma análise mais aprofundada desses dados do estudo CAFÉ demonstraram que a FC não exerce efeito sobre a pressão braquial, mas existe uma relação inversa significativa entre a FC e a pressão central. A análise multivariada mostrou que a FC foi o principal determinante dos valores da pressão central. Assim, o tratamento à base de atenolol foi associado a uma redução

1. Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

Correspondência: thatyazevedo@gmail.com

menos efetiva da pressão central em contraposição à efetiva diminuição da pressão periférica. Verificou-se também, que esta associação inversa com a pressão aórtica central está associada ao aumento do risco de eventos CV com o uso de BBs na HAS.

Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados que avaliaram as alterações da FC com o uso de BBs na hipertensão relata que, a redução da FC, aumentou o risco de mortes por todas as causas ($r = -0,51$; $p < 0,0001$), mortes por eventos CV ($r = -0,61$; $p < 0,0001$), infarto do miocárdio ($r = -0,85$; $p < 0,0001$), acidente vascular cerebral ($r = -0,20$; $p = 0,06$) ou insuficiência cardíaca ($r = -0,64$; $p < 0,0001$) nos pacientes com HAS. Isso implica que algumas importantes considerações devem ser observadas durante a seleção de medicamentos anti-hipertensivos que afetam a FC.

Opinião do especialista

Quando há indicação para uso de BBs aconselha-se uma indicação preferencial de BBs com atividade vasodilatadora que reduzem a FC, bem como, a pressão arterial periférica e central.

FC EM REPOUSO E RISCO DA HAS

Estudos realizados em diferentes regiões do mundo sugeriram que o aumento da FC está associado ao aumento do risco de HAS.

Um estudo transversal da Índia - estudo BEAT - realizada em 3743 jovens hipertensos (18 a 55 anos) relatou frequência cardíaca média em repouso de $82,79 \pm 10,41$ bpm e PA de $146,82 \pm 15,46 / 89,08 \pm 8,8$ mmHg. A FC apresentou correlação positiva significativa com a PAS ($r = 0,247$, $p < 0,01$) e a PAD ($r = 0,219$, $p < 0,01$).

No estudo de coorte de Kailuan, Wang et al. da China 31507 participantes com idade média de $46,3 \pm 11,5$ anos sem HAS conhecida foram acompanhados por um tempo médio de 3,5 anos, 39,88% desenvolveram HAS. Na análise multivariada, observou-se aumento significativo de casos novos de HAS em pacientes com aumento da FC de repouso ($p < 0,0001$). Além disso, um aumento da FC em repouso em 10 bpm, foi relacionada a um aumento de 8% na PAS.

Além do aumento da FC, a variabilidade da FC foi associada a um aumento do risco de desenvolver HAS. Dados do *Framingham Heart Study*, demonstraram que os pacientes que eram normotensos (PA $< 140/90$ mmHg) e tinham baixos índices de variabilidade da FC (VFC) desenvolveram HAS durante os 4 anos de acompanhamento. A análise de regressão logística múltipla ajustada para fatores de confusão mostrou associação entre maior expressão do espectro de baixa frequência espectral (FL) com o desenvolvimento de HAS em homens, mas não em mulheres. Os autores concluíram que uma variabilidade reduzida da FC em indivíduos normotensos representa maior risco de HAS e que, disfunção do sistema autônomo pode ser observada desde os estágios iniciais da HAS.

Opinião do especialista

Um aumento na FC em repouso está associado ao aumento do risco de HAS.

Uma associação linear pode ser observada em indivíduos com $FC > 80$ bpm. Uma variabilidade reduzida da FC pode contribuir para a previsão do desenvolvimento de HAS, especialmente em homens.

FC ALVO EM PACIENTES HIPERTENSOS COM OU SEM COMORBIDADES

Faltam evidências de estudos observacionais ou randomizados que sugiram um alvo específico no qual possa haver benefícios da redução da FC em pacientes com HAS. Isso restringe a identificação da FC alvo.

Alguns especialistas sugerem uma FC < 70 bpm para todos os pacientes hipertensos.

Além disso, a FC alvo pode ser reduzida para < 65 bpm em pacientes com doença arterial coronariana coexistente.

Opinião do especialista

Em pacientes com HAS, a FC alvo permanece incerta. Reduzir a FC em repouso em pelo menos 10 bpm da linha de base pode fornecer benefícios que precisam ser confirmados em estudos prospectivos.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA FC ELEVADA EM PACIENTES HIPERTENSOS

O tratamento de uma FC elevada na HAS é objeto de debate e não há evidências claras da abordagem ideal no tratamento da FC elevada na HAS. A declaração de consenso endossada pela *European Society of Hypertension* sugeriu as seguintes orientações para pacientes com HAS e alta FC em repouso.

1. Não deve ser utilizada automedicação de FC em domicílio.
2. Em pacientes com alta FC na clínica, monitoração ambulatorial da FC deve ser considerada.
3. Procurar causas secundárias de aumento da FC.
4. Enfatizar mudança do estilo de vida: aumentar atividade física, parar de fumar, evitar álcool e reduzir a ingestão pesada de café.
5. Deve haver modificação na dieta para controle do peso.
6. Bloqueadores beta-1 seletivos devem ser considerados em pacientes sintomáticos.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS COM A REDUÇÃO DA FC EM PACIENTES HIPERTENSOS

Vários estudos abordam o tema. Uma metanálise recente de Xie et al. afirma que o atenolol é mais benéfico do que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) em termos de redução da pressão diastólica periférica e da FC em pacientes com hipertensão arterial nos primeiros três meses de tratamento. A metanálise de Nogueira-Silva et al. relata redução da PA em $10/8$ mmHg, da pressão de pulso em 2 mmHg e da FC em 11 bpm com o uso de BBs na HAS. Além disso, em uma análise interessante do registro SIMPLICITY, Bohm et al. observaram que a desnervação renal na hipertensão resistente estava associada à redução da FC em 12 meses de seguimento. A redução da FC correlacionou-se com os tercís da FC, sendo melhor para o tercil superior da FC (> 74 bpm). Eles sugeriram que a redução da FC pode ser um alvo para a desnervação renal, especialmente quando FC elevada está presente. Todavia, não há evidências definitivas a respeito da redução da FC na HAS e melhora de resultados do tratamento da HAS.

CONCLUSÕES

A FC em repouso é um dos fatores associados à incidência de HAS. A FC elevada é um fator de risco e não apenas um indicador de risco. A frequência cardíaca na HAS tende a ser elevada, o que foi identificado como um preditor independente para eventos adversos cardiovasculares e maior mortalidade. Pode auxiliar na

determinação do prognóstico de pacientes com HAS. Ainda há muita incerteza sobre as abordagens ideais para reduzir a FC na HAS e se a redução da FC melhora os resultados na HAS não complicada. O uso de bloqueadores beta-1 seletivos é recomendado em casos sintomáticos com FC elevada. Há necessidade de pesquisas futuras para entender o papel da FC na HAS.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Dalal J, Dasbiswas A, Sathyamurthy I, et al. Heart Rate in Hypertension: Review and Expert Opinion. *Int J Hypertens*. 2019;2019:2087064.
2. Böhm M, Ukena C, Ewen S, et al. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPPLICITY registry. *J Hypertens*. 2016;34(12):2480-6.
3. Nogueira-Silva L, Marques PS, Lima MJ. Cochrane Corner: eficácia anti-hipertensora dos betabloqueadores seletivos beta-1 na hipertensão essencial. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(5):385-8.
4. Xie H, Luo G, Zheng Y, Peng F, Xie L. A meta-analytical comparison of atenolol with angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(5):421-6.