ISSN 1519-7522

Revista Brasileira de Hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 28 - Número 1 - 2021

- IMPACTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA PREVALÊNCIA DO PÉ DIABÉTICO NO BRASIL: UMA ANÁLISE DE 10 ANOS
- HIPERTENSÃO RESISTENTE: ANÁLISE DOS ESTUDOS PATHWAY 2 E 3
- NA COVID-19 É REAL A NÃO SUSPENSÃO DOS INIBIDORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA?
- HIPERTENSÃO ARTERIAL E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ANÁLISE CRÍTICA DOS NOVOS FÁRMACOS
- PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR
- HIPERTENSÃO RENOVASCULAR LEVANDO À NEFRECTOMIA UNILATERAL: RELATO DE CASO
- HIPERTENSÃO RESISTENTE EM PACIENTE COM DIAGNÓTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: RESPOSTA AO EPLERENONE
- DOENÇA DE CUSHING E HIPERTENSÃO ARTERIAL: RELATO DE CASO

DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SBC 1943

ISSN 1519-7522

Indexada na base de dados LILACS

Editora-chefe

Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)

Coeditores

Rui Manoel dos Santos Póvoa (SP)
Antônio Carlos de Souza Spinelli (RN)

Conselho Editorial

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Diretoria (Biênio 2020/2021)

Presidente	Marcelo Queiroga
Vice-Presidente	Celso Amodeo
Diretor Financeiro	Ricardo Mourilhe Rocha
Diretor Científico	Fernando Bacal
Diretora Administrativa	Olga Ferreira de Souza
Diretor de Qualidade Assistencial	Silvio Henrique Barberato
Diretor de Comunicação	Harry Corrêa Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Leandro Ioschpe Zimerman
Diretor de Relações Governamentais	Nasser Sarkis Simão
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	João David de Souza Neto
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - SBC/Funcor	José Francisco Kerr Saraiva

DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Diretoria (Biênio 2020/2021)

Presidente	Audes Diógenes de Magalhães Feitosa
Vice-presidente	Thiago de Souza Veiga Jardim
Diretor Administrativo	Erika Maria Gonçalves Campana
Diretora Financeira	Osni Moreira Filho
Diretor Científico	Roberto Dischinger Miranda
Diretor Relações	João Roberto Gemelli

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

O conteúdo dos artigos dessa publicação é de responsabilidade de seu(s) autor(es).

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publição 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 publição. 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 ficarao 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.

Palavra do Presidente

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Presidente do Departamento de Hipertensão
Gestão 2020-2021

O atual momento exige de nós, médicos ou líderes de entidades associativas, um olhar atento e, até mesmo crítico, acerca de como será o futuro na nossa área de atuação.

Sem querer fazer previsões mirabolantes, recorrer a futurologia - tão em voga no Brasil nos últimos anos -, tampouco, usar de artifícios pouco fundamentados para prever o futuro por meio do misticismo, usarei deste importante Editorial para despertar em você, leitor, o desejo por olhar o presente e pensar no futuro.

A Portaria 467, de 20 de março de 2020, que dispõe e regulamenta o uso da Telemedicina no Brasil, quando do início dessa avassaladora pandemia, trouxe com ela uma série de dúvidas e inseguranças. Doze meses se passaram e esse recurso não mudou somente o "meio" ou o "veículo" em que atendemos os nossos pacientes, mas despertou nosso interesse por observar e aceitar as mudanças de todo um ecossistema.

A inovação e a tecnologia tornaram-se nossas aliadas.

Com a maior adesão ao modelo de consultas *online*, ficamos menos resistentes com ferramentas de análise de exames à distância, prontuário eletrônico, emissão de laudos ou prescrições de forma remota, utilização de aplicativos para monitorização do paciente, sem falar daquela palavra que, para muitos era impronunciável, mas hoje nos beneficiamos, os famosos *wearables*.

Falar de futuro na cardiologia exigiria um Editorial exclusivo, seminários próprios, profissionais gabaritados em diferentes áreas e horas de inspirações para não deixarmos de lado temas como telecirurgias, inteligência artificial e tantas outras inovações que serão parte do nosso cotidiano.

Como Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), juntamente com a atual Diretoria, honramos nosso compromisso de oferecer educação médica continuada aos nossos Associados e trouxemos "aquele" futuro distante para o presente.

Nosso canal de TV – a DHA TV – está no ar, com programas atualizados e um alto nível de engajamento. Assim como, nosso canal de *podcasts* – batizado como Rádio DHA – oferecendo conteúdo de alta qualidade. Para 2021, novas programações serão lançadas nesses veículos.

Para o 2º ano dessa gestão, traremos a Maratona das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020. Serão 12 horas de conteúdo, 18 palestrantes, totalmente digital e acessível para a classe médica brasileira.

Além desse importante evento, temos como objetivo consolidar a agenda anual de realização do Digital Summit DHA, trazendo, em sua 2ª edição, novos conteúdos sobre inovação e tecnologia no diagnóstico e tratamento da Hipertensão Arterial.

Mantemos nossa constante comunicação com os Associados através dos nossos tradicionais canais, como e-mail e site, mas com crescente uso das redes sociais, como o Instagram: @dha.sbc.

A tecnologia já está presente no DHA, o futuro chegou. Estamos enfrentando um período de distanciamento social, mas podemos, lançando mão da tecnologia, estar juntos, trocando ideias, reciclando nossos conhecimentos e aprendendo a cada dia.

Ainda que seja uma primeira semente plantada, espero ter contribuído, humildemente, para os seus próximos pensamentos acerca do amanhã.

Por fim, tomo a liberdade de contrariar nossa querida "Simone", ao cantar a belíssima canção "O Amanhã" composta pelo advogado Gustavo Adolfo de Carvalho Baeta Neves, ou simplesmente "Didi", você não precisa recorrer ao realejo para saber que será sempre feliz, basta aceitar o presente e olhar para o futuro com o real desejo de aprender e fazer a diferença no "seu" mundo.

Fraternais abraços,

Audes Feitosa

Dilma do Socorro Moraes de Souza
Editora-chefe da Revista Brasileira de Hipertensão Arterial
Gestão 2020-2021

Prezados colegas,

É com imensa satisfação que apresentamos o volume 28 da RBH no ano de 2021. Iniciamos esta primeira edição com um estudo epidemiológico e retrospectivo onde os autores analisaram o impacto da prevalência de hipertensão arterial em portadores de pé diabético. A seguir, registramos na sessão Ponto de Vista, a visão de especialistas que fizeram uma análise crítica dos estudos Patway 2 e 3. A polêmica do momento em relação aos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona com a COVID-19 é analisada sobre o ponto de vista fisiopatológico, observando os detalhes desta interação com a transposição da bancada para a clínica. Na sessão seguinte são comentados dois artigos da literatura sobre temas relevantes na prática médica diária, onde os autores discorrem de maneira rápida e prática sobre novos fármacos na terapia de pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca. Finalizamos a edição com relato de casos clínicos interessantes, chamando atenção quanto ao diagnóstico e cuidados em situações incomuns na prática clínica como é o caso de indivíduo com hipertensão renovascular que evoluiu para nefrectomia, com hipertensão resistente responsiva esplerenone e outro de hipertensão arterial por doença de Cushing.

Desejamos uma boa leitura a todos,

Dilma do Socorro Moraes de Souza

Sumário

ARTIGO ORIGINAL/*ORIGINAL ARTICLE*

IMPACTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA PREVALÊNCIA DO PÉ DIABÉTICO NO BRASIL: UMA ANÁLISE DE 10 ANOS 7
IMPACT OF HYPERTENSION ON THE PREVALENCE OF DIABETIC FOOT IN BRAZIL: A 10-YEAR ANALYSIS
FÁBIO HENRIQUE REIS RODRIGUES, LETÍCIA SCARLET BERTO SANTOS, LUCÉLIA BATISTA NEVES CUNHA MAGALHÃES
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/202128017-13

PONTO DE VISTA/*POINT OF VIEW*

HIPERTENSÃO RESISTENTE: ANÁLISE DOS ESTUDOS PATHWAY 2 E 3 14
RESISTANT HYPERTENSION: ANALYSIS OF PATHWAY 2 AND 3 STUDIES
DILMA DO SOCORRO MORAES DE SOUZA, RODRIGO SOUZA, DENISE MARIA PASTANA SAMPAIO, BRUNA LIVIA DAS NEVES CERQUEIRA, FERNANDO FOCACCIA PÓVOA, DILMA DE SOUZA, RUI PÓVOA
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280114-19

NA COVID-19 É REAL A NÃO SUSPENSÃO DOS INIBIDORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA? 20
IN COVID-19, THE NON-SUSPENSION OF INHIBITORS OF THE RENINA ANGIOTENSIN ALDOSTERONE SYSTEM IS REAL?
DILMA DO SOCORRO MORAES DE SOUZA, RODRIGO SOUZA, DENISE MARIA PASTANA SAMPAIO, BRUNA LIVIA DAS NEVES CERQUEIRA, JOÃO PERES NETO, FERNANDO FOCACCIA PÓVOA
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280120-6

ARTIGO REVISÃO/*ARTICLE REVIEW*

HIPERTENSÃO ARTERIAL E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ANÁLISE CRÍTICA DOS NOVOS FÁRMACOS 27
ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART FAILURE: CRITICAL ANALYSIS OF NEW DRUGS
ANDERSON WILNES SIMAS PEREIRA, BEATRIZ CASTELLO BRANCO MIRANDA, BRUNO WILNES SIMAS PEREIRA, RAPHAEL ELTINK TRAD COUTINHO
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280127-34

PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR 35
CENTRAL BLOOD PRESSURE AND CARDIOVASCULAR RISK
LUCÉLIA BATISTA CUNHA MAGALHÃES, MAGNO CONCEIÇÃO DAS MERCÊS, RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280135-8

CASO CLÍNICO/*CLINICAL CASE*

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR LEVANDO À NEFRECTOMIA UNILATERAL: RELATO DE CASO 39
RENOVASCULAR HYPERTENSION LEADING TO UNILATERAL NEPHRECTOMY: CASE REPORT
RENAN SANTIAGO FARIA, BIANCA MOREIRA DE AQUINO, ASTRIA MARIANA BRITO DE SOUZA, FERNANDA CAROLINE SILVA, LAURA AMARAL BOAVENTURA, LUCIANA DOS SANTOS PINTO, ERIKA MARIA GONÇALVES CAMPANA
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280139-43

HIPERTENSÃO RESISTENTE EM PACIENTE COM DIAGNÓTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: RESPOSTA AO EPLERENONE 44
RESISTANT HYPERTENSION IN A PATIENT WITH PRIMARY HYPERERALDOSTERONISM DIAGNOSIS: RESPONSE TO EPLERENONE
ANTÔNIO CARLOS DE SOUZA SPINELLI, RUI MANUEL DOS SANTOS PÓVOA, JULIZAR DANTAS
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280144-7

DOENÇA DE CUSHING E HIPERTENSÃO ARTERIAL: RELATO DE CASO 48
CUSHING DISEASE AND HYPERTENSION: A CASE REPORT
VINICIUS NASSER, DANIEL CATTO DE MARCHI, FERNANDA R BEZERRA DE OLIVEIRA, VALÉRIA MACHADO, FERNANDO FOCACCIA PÓVOA, MARIA TERESA NOGUEIRA BOMBIG, RUI PÓVOA
http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280148-53

IMPACTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA PREVALÊNCIA DO PÉ DIABÉTICO NO BRASIL: UMA ANÁLISE DE 10 ANOS

IMPACT OF HYPERTENSION ON THE PREVALENCE OF DIABETIC FOOT IN BRAZIL: A 10-YEAR ANALYSIS

Fábio Henrique Reis Rodrigues[1], Letícia Scarlet Berto Santos[1], Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães[2]

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus é uma doença de alta prevalência, tanto em países em desenvolvimento quanto nos países desenvolvidos tendo como um dos seus principais fatores risco a hipertensão arterial e como uma de suas complicações vasculares o desenvolvimento do pé diabético. Objetivo: Realizar uma comparação entre a prevalência do pé diabético entre indivíduos diabéticos normotensos e indivíduos diabéticos hipertensos para definir se a hipertensão atua como fator agravador dessa complicação. Método: Estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, com dados retirados do departamento de informática do sistema único de saúde (DATASUS), através do TABNET pelo programa HIPERDIA, que acompanha indivíduos hipertensos e/ou diabéticos. O período analisado foi janeiro de 2002 até janeiro de 2012, totalizando 10 anos de análise. Os dados referentes às variáveis "diabetes tipo 01" e "diabetes tipo 02" foram somadas, formando o grupo de indivíduos diabéticos normotensos. E os dados referentes à variável "hipertensão com diabetes" formou o grupo de indivíduos diabéticos hipertensos. Desses grupos, foi selecionado os indivíduos com pé diabéticos e esses dados foram sumarizados, a partir de cálculos de proporção, agrupados no Excel® e foi aplicado o teste exato de Fisher. Resultados: A proporção do pé diabético em indivíduos diabéticos normotensos foi de 3,14%, já em indivíduos diabéticos hipertensos foi de 4,38%, sendo seus dados estatisticamente significante (OR: 1,43; IC 95%, 1,34-1,51; p <0,001). O perfil epidemiológico de diabéticos normotensos tem maior prevalência no sexo masculino, em 50-54 anos, 24,05% tabagistas e 30,41% com sobrepeso. Os diabéticos hipertensos apresentam maior prevalência no sexo feminino, em 60-64 anos, 30,48% tabagistas e 46,51% com sobrepeso. Conclusão: Conclui-se que a hipertensão arterial atua como um significante fator agravador para o desenvolvimento do pé diabético. Sendo assim, diante da escassez de estudos, o presente trabalho mostra-se relevante, servindo como base na compreensão dos aspectos epidemiológicos acerca da relação entre diabetes e hipertensão.

Descritores: Diabetes mellitus; Hipertensão arterial; Pé diabético; Complicações do diabetes; Perfil epidemiológico.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a disease of high prevalence, both in developing and developed countries, having as one of its main risk factors hypertension and as one of its vascular complications the development of diabetic foot. Objective: To compare the prevalence of diabetic foot between normotensive diabetic and hypertensive diabetic individuals to define if hypertension acts as an aggravating factor of this complication. Method: Epidemiological, descriptive and retrospective study, with data taken from the informatics department of the single health system (DATASUS), through TABNET, where was accessed the HIPERDIA program, which follows hypertensive and / or diabetic individuals. The period analyzed was from January 2002 to January 2012, totaling 10 years of analysis. Data referring to the variables "type 01 diabetes" and "type 02 diabetes" were summed, forming the group of normotensive diabetic individuals. And data regarding the variable "hypertension with diabetes" formed the group of hypertensive diabetic individuals. From these groups, we selected individuals with diabetic foot and these data were summarized from proportion calculations, grouped in Excel® and Fisher's exact test was applied. Results: The proportion of diabetic foot in normotensive diabetic individuals was 3.14%, while in hypertensive diabetic individuals it was 4.38%, with statistically significant data (OR: 1.43; 95% CI 1.34- 1.51; p <0.001). The epidemiological profile of normotensive diabetics is more prevalent among males, aged 50-54 years, 24.05% smokers and 30.41% overweight. Hypertensive diabetics are more prevalent in females, aged 60-64 years, 30.48% smokers and 46.51% overweight. Conclusion: It is concluded that hypertension acts as a significant aggravating factor for the development of diabetic foot. Thus, given the scarcity of studies, the present study is relevant, serving as a basis for understanding the epidemiological aspects of the relationship between diabetes and hypertension.

Keywords: *Diabetes Mellitus; Arterial Hypertension; Diabetic Foot; Diabetes Complications; Epidemiological Profile.*

1. Centro Universitário FTC, Salvador, BA, Brasil.
2. Curso de medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciências, FTC, Salvador, BA, Brasil,

Correspondência: Fabioreisrodrigues@gmail.com; leticiabertoO3@gmail.com; luceliamagalhaes@terra.com.br

http://dx.doi.org/10.4787O/1519-7522/2O2128O17-13

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é um conjunto de distúrbios de ordem metabólica que possuem como característica comum a hiperglicemia mediada pela diminuição na sensibilidade das células em relação à insulina ou por conta da diminuição ou ausência desse hormônio. A hiperglicemia associada ao DM tem como origem em sua fisiopatologia, uma associação entre fatores ambientais e genéticos e resulta na alteração do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios.

A DM é uma doença de alta prevalência, tanto em países em desenvolvimento quanto nos países desenvolvidos, e em 2015, a federação internacional de diabetes[1] estimou que 8,8% da população mundial com idade entre 20 e 79 anos vivia com o diabetes, sendo que em 2014, computou-se que a taxa de casos de diabetes não diagnosticados em adultos seja de 46%, sendo a maior parte localizados em países em desenvolvimento (83,8%).[2]

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde (MS), apresentou que cerca de 6,2% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais referiu diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens, com maior taxa de diabetes (9,6%) nos indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto.[3]

O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevida dos indivíduos com diabetes.[4]

Como de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a glicemia elevada é o terceiro principal fator de causa de mortalidade prematura, atrás apenas do aumento da pressão arterial e uso do tabaco. Indo um pouco além nesse dado, entende-se que para o combate da mortalidade associado ao DM são necessários que haja altos custos na saúde pública com hospitalizações e tratamento tanto ambulatorial quanto o tratamento de suas complicações sistêmicas.

Na história natural do DM, alterações fisiopatológicas estão presentes antes que os valores glicêmicos atinjam níveis supranormais. A condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM, denomina-se pré-diabetes. A resistência à insulina já está presente e, na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis, ela evolui frequentemente para a doença clinicamente manifesta.[5]

A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, idealmente o mesmo exame alterado em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia.[5] Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem ser submetidos à dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem caso se verifique glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL. Os critérios diagnósticos para DM1 são semelhantes aos utilizados no DM2. No primeiro caso, porém, comumente a sintomatologia já chama muito mais a atenção do clínico do que no segundo caso.[4]

A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade.[4] Tradicionalmente, as complicações do diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, sendo essa última associada ao desenvolvimento do pé diabético e podendo estar presente em até 32,6% dos pacientes.[1] As lesões do pé diabético resultam da combinação de dois ou mais fatores de risco que atuam concomitantemente e podem ser desencadeadas tanto por traumas intrínsecos como extrínsecos, associados à neuropatia periférica (NP), à doença vascular periférica (DVP) e à alteração biomecânica. A NP crônica associada ao DM caracteriza-se pelo comprometimento das fibras sensitivas, motoras e/ou autonômicas. O componente sensitivo acarreta perda gradual da sensibilidade protetora, percepção da pressão plantar, temperatura e propriocepção. Quanto ao componente motor, este se caracteriza por hipotrofia da musculatura intrínseca do pé, que pode desencadear deformidades osteoarticulares e alterações na deambulação. Já o comprometimento autonômico reduz ou suprime a sudorese dos pés, deixando-os secos e predispostos a fissuras, além de desencadear alterações arteriovenosas.[6]

O diabetes tem sido responsabilizado, entretanto, por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer. Pouca atenção tem sido dispensada às tendências globais das complicações do diabetes e ao modo como as características da morbidade associada ao diabetes têm mudado.[7]

Associado a esse pensamento sobre complicações do diabetes e fatores de risco, é conhecido que uma das comorbidades mais associadas é a hipertensão arterial (HA) que consiste em uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente se associa os distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco (FR), como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito. A incidência de HA em pacientes diabéticos tipo 1 aumenta de 5% aos 10 anos de idade, para 33% aos 20 anos, e para 70%, aos 40 anos. Cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico recente de DM tipo 2 tem HA,[8] além de consideração de que a prevalência de hipertensão em diabéticos é pelo menos duas vezes maior do que na população em geral.[9]

Nesse sentido, o trabalho tem como objetivo comparar a prevalência de pé diabético em pacientes diabéticos hipertensos com pacientes diabéticos normotensos, traçar o perfil epidemiológico dessas duas populações, através das variáveis sexo, idade, tabagismo e sobrepeso e definir os estados com maior e menor prevalência.

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho em questão é um estudo do tipo epidemiológico, descritivo e retrospectivo. O mesmo teve seus dados retirados do departamento de informática do sistema único

de saúde, o DATASUS, através do TABNET, onde é acessado o programa HIPERDIA, que é um banco de cadastros e acompanhamentos de portadores de hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes *mellitus*.

Dentro dessa plataforma foram analisadas, a partir de cada estado do Brasil, as seguintes variáveis: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hipertensão com diabetes e pé diabético, sendo essa última cruzada com as variáveis anteriores. Para fazer o perfil epidemiológico da amostra, foi analisada as variáveis sexo, idade, tabagismo e sobrepeso.

Dentro do programa Excel®, os dados referentes às variáveis "diabetes tipo 1" e "diabetes tipo 2" foram somadas, formando o grupo de indivíduos diabéticos normotensos. E os dados referentes à variável "hipertensão com diabetes" formou o grupo de indivíduos diabéticos hipertensos. Desses dois grupos, selecionamos os indivíduos com pé diabéticos e esses dados foram sumarizados, a partir de cálculos de proporção e foi aplicado o teste exato de Fisher. Além disso, tabelas e gráficos foram gerados com esses dados com o intuito de dinamizar a exposição dos mesmos.

O período analisado foi de janeiro de 2002 até janeiro de 2012, totalizando dez anos de análise. Foram analisados dados referentes a todos os estados do Brasil. Foi utilizando como critério de inclusão apenas indivíduos cadastrados no programa HIPERDIA. E como critérios de exclusão, os indivíduos hipertensos não diabéticos e os indivíduos referentes ao Distrito federal por não ter dados suficientes ao período de análise.

O DATASUS é uma base de dados de acesso público e gratuito, sem identificação dos participantes, dispensando apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme dispõe a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

RESULTADOS

Uma análise da população de estudo foi feita através da ótica dos estados do Brasil, em que no grupo de indivíduos diabéticos normotensos foi observado o maior valor de prevalência no estado do Rio Grande do Norte, apresentando um valor proporcional bruto, no período estudado, de 4,89%, enquanto que foi demonstrado o menor número de pé diabético no estado do Amazonas, apresentando um valor proporcional bruto de 1,40%. (Figura 1)

Já na análise do grupo de indivíduos diabéticos hipertensos foi observado o maior valor de prevalência novamente no Rio Grande do Norte apresentando um valor proporcional bruto, no período estudado, de 6,04%, enquanto que foi demonstrado o menor número de pé diabético no estado do Amazonas, assim como no grupo de indivíduos diabéticos normotensos, apresentando um valor proporcional bruto de 1,64%. (Figura 2)

Em seguida foi traçado o perfil epidemiológico dos dois grupos, o de indivíduos com pé diabético que são diabéticos normotensos e o de indivíduos com pé diabético que são diabéticos hipertensos. A partir dessa análise, foi visto a prevalência do sexo masculino no grupo de diabéticos normotensos, em 50,04%, prevalência da faixa etária de 50-54 anos, 24,05% tabagistas e 30,41% apresentando sobrepeso como comorbidade. Já no grupo de diabéticos hipertensos, foi visto a prevalência do sexo feminino, em 64,29%, prevalência na faixa etária de 60-64 anos, 30,48% tabagistas e 46,51% com sobrepeso. (Tabela 1)

O número total de indivíduos diabéticos normotensos em todo o Brasil totalizou 456.154 mil, sendo que desses, 14.332 mil apresentaram pé diabético como complicação (Figura 3), revelando uma proporção de 3,14%. (Figura 5) Já o número total de casos no Brasil de indivíduos diabéticos hipertensos totalizou 2.257.966 milhões, sendo que desses, 98.902 mil apresentaram pé diabético como complicação (Figura 4), revelando uma proporção de 4,38%. (Figura 5)

Nesse sentido, pode-se inferir um total de indivíduos diabéticos no estudo, independendo de comorbidade associada, como a soma dos indivíduos dos dois grupos, totalizando, então, 2.714.120 milhões de indivíduos. É possível estimar, também, a prevalência de hipertensão arterial na população de indivíduos com pé diabético, resultando em um número de 87,3%.

Foi aplicado o teste exato de Fisher revelando um p

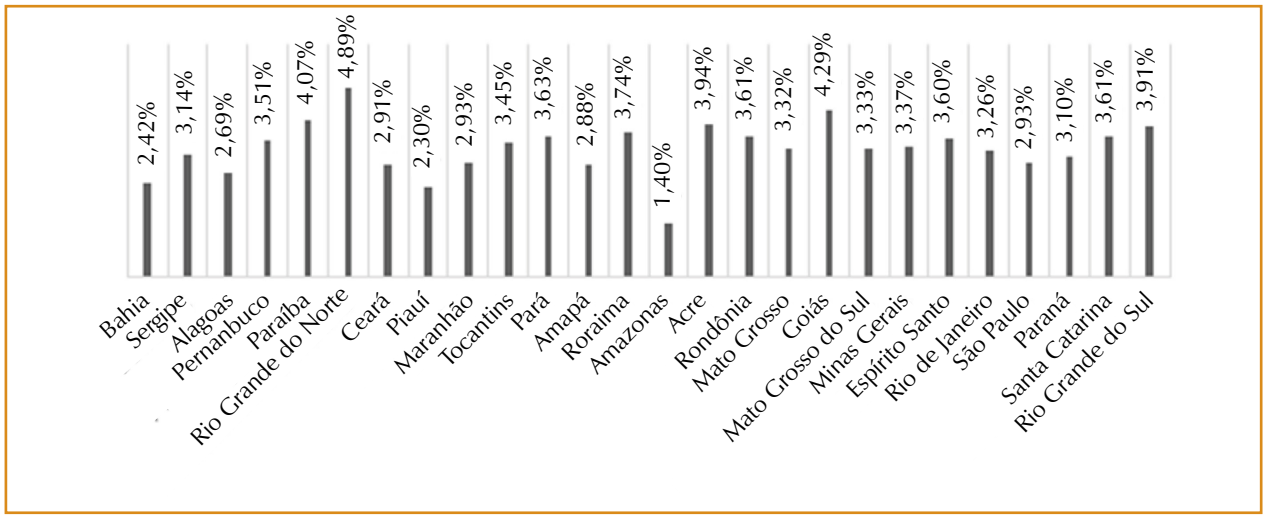


Figura 1. Proporção de indivíduos com pé diabéticos no grupo de indivíduos diabéticos normotensos nos estados do Brasil.

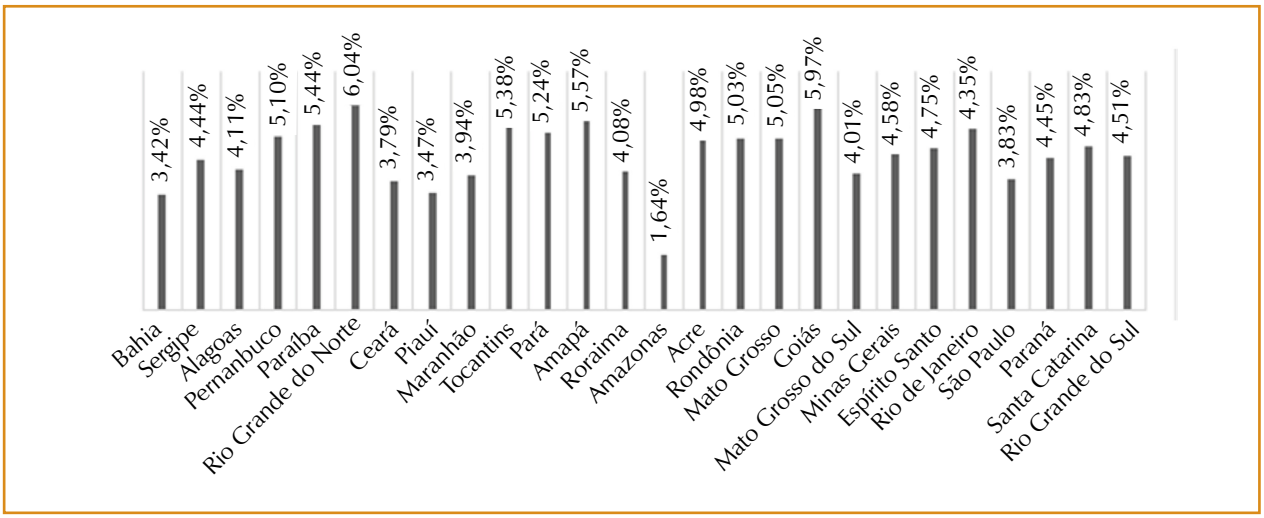


Figura 2. Proporção de indivíduos com pé diabéticos no grupo de indivíduos diabéticos hipertensos nos estados do Brasil.

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos grupos estudados em relação ao pé diabético nos estados do Brasil.

Variáveis	Diabéticos normotensos n (%)	Diabéticos hipertensos n (%)
Sexo		
Masculino	7.172 (50,04%)	35.298 (35,70%)
Feminino	7.150 (49,95%)	63.568 (64,29%)
Faixa etária	50-54 anos (14,1%)	60-64 anos (14,7%)
Tabagismo	3.376 (24,05%)	27.132 (30,48%)
Sobrepeso	4.635 (30,41%)	49.233 (46,51%)

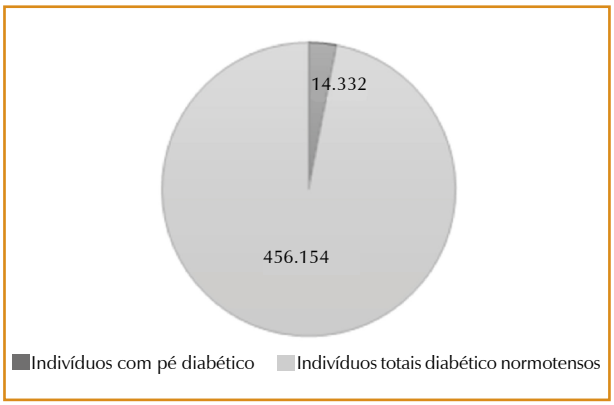


Figura 3. Número total de casos de indivíduos do grupo de diabéticos normotensos e número total de indivíduos com pé diabéticos deste grupo.

menor do que 0,001. Sendo assim, esse valor apresenta, portanto, significância estatística ao presente estudo. Foi revelado, também, uma *Odds Ratio* de 1,43, o que mostrou que as chances de um indivíduo do grupo de diabéticos hipertensos apresentarem pé diabético como complicação crônica do diabetes é 1,43 vezes maior do que um indivíduo diabético que não apresenta hipertensão associada. O intervalo de confiança tendo se mantido sempre acima do valor 1 (1,41 – 1,46) reafirma as maiores chances dessa ocorrência. (Figura 05)

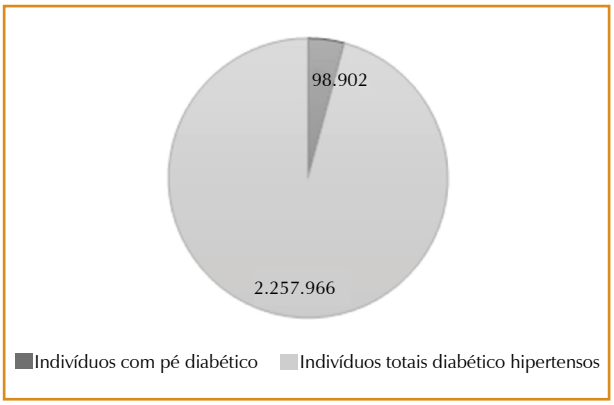


Figura 4. Número total de casos de indivíduos do grupo de diabéticos hipertensos e número total de indivíduos com pé diabéticos deste grupo.

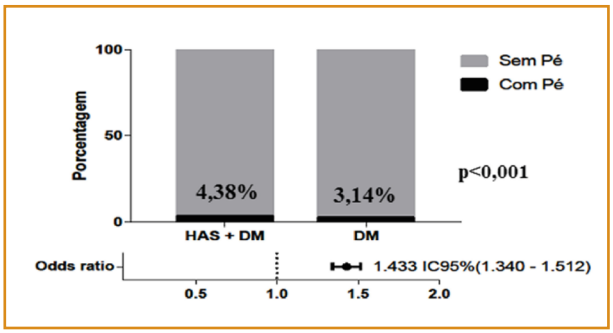


Figura 5. Proporções dos dois grupos, odds ratio intervalo de confiança da estatística aplicada.

DISCUSSÃO

Nos 10 anos de análise foi observada uma prevalência de pé diabético no sexo masculino no grupo de indivíduos diabéticos normotensos, enquanto que no grupo de indivíduos diabéticos hipertensos houve prevalência no sexo feminino, em valores de proporção de 50,04% e 64,29%, respectivamente. O resultado no sexo masculino está em consonância

com Li e cols. que demonstra uma prevalência de 62,5% no sexo masculino, porém não apresentando valor de *p* com significância, [10] assim como Benjamim e cols., estudo realizado em Maceió, no estado de Alagoas (AL), em que a prevalência pelo sexo masculino foi de 57,1%.[11] Já o resultado visualizado nos diabéticos hipertensos do sexo feminino corrobora com Mané e cols. , que demonstra uma taxa (masculino/feminino) de 0,88,[12] além de outros dois realizados em Sergipe (SE).[13,14]

As diferenças de prevalência observadas entre os sexos masculino e feminino são retratadas em estudos como um produto da presença de fatores de risco, muito mais do que como diferenças genéticas ou hormonais. É evidenciado que a prevalência em relação ao sexo é resultado da interação entre diversos fatores de risco, como obesidade, disponibilidade e acesso aos serviços de saúde, atividade física, mudança de estilo de vida, entre outros, que se configuram como condições que variam no tempo e espaço, sem que exista uma tendência clara estabelecida.[15,16]

Em relação à variável faixa etária, foi demonstrado maiores prevalências nas faixas etárias mais elevadas, 50-54 anos e 60-64 anos, sendo o primeiro intervalo no grupo dos pacientes diabéticos normotensos. Esse dado é corroborado pelos estudos citados anteriormente na introdução do trabalho,[1-5] assim como o estudo realizado por Van e cols., em Texas, nos Estados Unidos da América (EUA) que observou a incidência aumentando com a idade tanto na Califórnia como na Holanda, com pico na faixa etária de 75 anos, apresentando significância estatística.[17]

Esses aumentos nos valores de prevalência e incidência em relação à variável faixa-etária são esperados uma vez que Mendonça e cols. elucidam que quanto mais avançada for a idade, maiores serão as alterações fisiológicas e, consequentemente, o aparecimento das complicações advindas do DM.[6] Somado a isso, Schmidt e cols. fala sobre o aumento de comorbidades que acompanham a idade, ainda mais em países de baixa e média renda, como o Brasil, em que o enfoque preventivo continua amplamente voltado para doenças infecciosas e problemas de saúde materno-infantil, tendo poucas ações preventivas de saúde pública realizadas no intuito de desenvolver e implementar uma estratégia para controlar o aumento do diabetes *mellitus*,[18] assim como o diagnóstico que acontece de forma muito tardio.

O tabagismo é uma condição que também se faz presente na amostra do estudo de forma significativa, variando entre 24,05 a 30,48% entre os dois grupos analisados, tendo seu maior valor no grupo dos pacientes diabéticos hipertensos. Esses valores foram condizentes com um estudo realizado por Pace e cols. , no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, que demonstrou a presença do tabagismo em 25% dos indivíduos.[9] Essa condição ainda possui valores maiores no estudo Paquistanês realizado por Moradi e cols. em que indivíduos que evoluíram a condição de pé diabético para a amputação, onde a prevalência de tabagismo foi de 60,8%,[19] sendo possível inferir que o tabagismo pode piorar o prognóstico dos pacientes com pé diabético, levando a evolução dessa condição para a amputação de membros, sendo um fator de risco sugerido através de uma meta-análise chinesa de Liu e cols. [20] Essa associação entre a significativa prevalência do tabagismo entre indivíduos com pé diabético é esperada uma vez que a doença aterosclerótica vascular periférica se manifesta precocemente entre pessoas diabéticas e tabagistas, e que o tabagismo constitui um fator agravante para a obliteração das artérias e arteríolas, uma vez que a nicotina e o alcatrão são lesivos ao endotélio vascular, provocando doenças cardiovasculares e aterosclerose, especialmente em membros inferiores.[9,21,22]

Uma outra variável clínica observada no estudo foi o sobrepeso que demonstrou prevalências de 30,41 a 46,51%, e assim como foi visto no tabagismo, a maior prevalência foi no grupo dos indivíduos diabético hipertensos. Dados que corroboram com esse resultado foram vistos no estudo de Pace e cols. de Ribeirão Preto[9] que demonstra que a média do índice de massa corpórea (IMC) da população do estudo é de 28, que se configura sobrepeso, assim como Gimenes e cols. de São Paulo que já apresenta uma prevalência dessa condição no valor de 24,8% para indivíduos diabéticos hipertensos e 8% em indivíduos diabéticos normotensos.[23]

É possível constatar carências de estudos ao se tentar observar a distribuição da prevalência do desenvolvimento do pé diabético pelos estados do país. Porém, mesmo diante de poucos estudos nacionais que possam dar suporte para essa temática, alguns estados como Pernambuco, São Paulo, Alagoas, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Goiás possuem estudos na tentativa de realizar um perfil epidemiológico acerca do pé diabético.[6,9,21-26]

Segundo dados do IBGE as regiões Norte e Nordeste são as que apresentam o maior percentual de indivíduos que dependem da saúde pública, diferente do Sudeste que se apresenta como a região de maior cobertura em relação aos planos de saúde privados. Apesar disso, os municípios das regiões Norte e especialmente Nordeste são os que apresentam menos investimento em saúde pública com recursos próprios, o que evidencia a existência de grande desigualdade de acesso e disponibilidade aos serviços de saúde, impactando diretamente nas variações de prevalência observadas entre os estados brasileiros.[27,28] Além disso, é observado que nos municípios localizados em regiões, com maior escassez de recurso, há grande dificuldade de manter os profissionais de saúde na atenção básica,[29] o que se configura como um problema que produz impactos nos cuidados de saúde primários, diminuindo a eficiência na intervenção precoce da história natural das doenças, como DM e HAS.

Foi observado que a média das prevalências de indivíduos com pé diabético entre o grupo de indivíduos diabéticos normotensos e o grupo de diabéticos hipertensos foi de 3,76%, valor que corresponde ao achado proposto por Houtum e Lavery em que a prevalência global pode variar entre 4-10%, dependendo do seu desenvolvimento socioeconômico, sendo mais prevalente em países menos desenvolvidos. Outro estudo que apontava valores próximos ao do presente estudo foi feito por Moradi e cols. , através de uma meta-análise iraniana, com prevalência de 3%.[19] Porém, essa faixa de valores encontrada no estudo corresponde à apenas, aproximadamente, metade da prevalência apontada por Vieira e cols. , um estudo na cidade do Recife, no Pernambuco, [24], assim como corresponde à, aproximadamente, um terço da prevalência apontada por Afroz e cols.[30]

O pé diabético está presente em 3,14% dos indivíduos do grupo de diabéticos normotensos e em 4,38% dos indivíduos do

grupo de diabéticos hipertensos, observando então que a prevalência foi maior no grupo que apresentou hipertensão arterial como comorbidade associada, e, em seguida foi demonstrado, através de cálculos estatísticos, a significância desses dados. Em consonância a essa observação, Gimenes e cols. evidenciou 0,9% de prevalência de indivíduos com pé diabético no grupo de diabético normotensos e 7,1% no grupo de diabéticos hipertensos.[23] E como dito anteriormente, as lesões do pé diabético possuem associação em sua gênese com processos como a doença vascular periférica[6] que na literatura é sabido a sua relação com a hipertensão arterial uma vez que esta é o fator mais potente no desenvolvimento da doença aterosclerótica que tem na sua base fisiopatológica a formação de placas ou ateroma, que são lesões elementares para a doença vascular periférica.[31]

Existem muitos estudos que demonstram a prevalência da hipertensão arterial nos indivíduos com pé diabético, variando entre 14,8% a 86,3%.[26,32] Entretanto, existem poucos artigos com a proposta do atual trabalho de evidenciar, separadamente, a prevalência do pé diabético em grupos de indivíduos diabéticos normotensos e diabéticos hipertensos, fazendo a comparação entre ambos os grupos para compreender se a presença da hipertensão age com fator agravador na prevalência dessa complicação vascular.

CONCLUSÃO

Nos resultados apresentados pelo presente estudo em relação a distribuição da ocorrência do pé diabético pelo Brasil, foi observado maior prevalência no estado do Rio Grande do Norte e menor prevalência no estado do Amazonas tanto no grupo de indivíduos diabéticos normotensos, quanto no grupo de indivíduos diabéticos hipertensos. No entanto, há poucos artigos sobre essa temática a nível estadual, o que evidencia a necessidade da realização de mais estudos com o intuito de melhor caracterizar o perfil dessa complicação pelo país.

Através do perfil epidemiológico foi possível constatar que há uma maior prevalência de pé diabético no sexo masculino em indivíduos diabéticos normotensos, enquanto que no grupo de indivíduos diabéticos hipertensos a prevalência foi nos indivíduos do sexo feminino. E, nota-se ainda que há aumento da prevalência de ambas comorbidades com o aumento da idade, corroborando com os dados presentes na literatura e nos estudos epidemiológicos existentes. Além disso, o tabagismo e o sobrepeso apresentaram-se como fatores de risco associados, corroborando também com o estabelecido pela literatura.

Por fim, foi constatado que a hipertensão arterial atua como um significante fator agravador para o desenvolvimento do pé diabético. Sendo assim, diante da escassez de estudos que evidenciam tal fato, o presente estudo se mostra relevante, servindo como base tanto na compreensão dos aspectos epidemiológicos acerca da relação entre diabetes e hipertensão, assim como na construção de políticas públicas voltadas para redução da morbimortalidade dessas patologias.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. Seventh Edition 2015. International Diabetes Federation. 2015. 144 p.
2. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2014;103(2):150–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001
3. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2014. 181 p. Available from: ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf
4. Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. 3–383 p. Available from: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf
5. Of S, Carediabetes M. American Diabetes Association.Clinical Practice Recommendations.Standars of Medical Care in Diabtes-2017. Diabetes Care. 2017;40:S1. Available from: https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf
6. Mendonça S de S, Morais J de S, Moura MCGG de. Proposta de um protocolo de avaliação fisioterapêutica para os pés de diabéticos. Fisioter em Mov. 2011;24(2):285–98.
7. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. LANCET Diabetes Endocrinol [Internet]. 2016;4(6):537–47. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30010-9
8. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial autores. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2016;107:1–103. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf
9. Pace AE, Foss MC, Ochoa-Vigo K, Hayashida M. Fatores de risco para complicações em extremidades inferiores de pessoas com diabetes mellitus. Rev Bras Enferm. 2002;55(5):514–21.
10. Moradi Y, Baradaran HR, Djalalinia S, Chinekesh A, Khamseh ME, Dastoorpoor M, et al. Complications of type 2 diabetes in Iranian population: An updated systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2019;13(3):2300–12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.018
11. Vieira-Santos ICR, De Souza WV, De Carvalho EF, De Medeiros MCWC, Nóbrega MGDL, Lima PMS. Prevalência de pé diabético e fatores associados nas unidades de saúde da família da cidade do Recife, Pernambuco, Bra. Cad Saude Publica. 2008;24(12):2861–70.
12. Afroz A, Zhang W, Wei Loh AJ, Jie Lee DX, Billah B. Macro- and microvascular complications and their determinants among people with type 2 diabetes in Bangladesh. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2019;13(5):2939-2946. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.046.
13. Oliveira J de C, Taquary SA dos S, Barbosa A de M, Veronezi RJB. Pé Diabético: Perfil Sociodemográfico e Clínico de Pacientes Hospitalizados. Rev Bras Ciências da Saúde [Internet]. 2018;22(1):15–20. Available from: http://www.periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/23034/19485
14. Gimenes C, Tinoco TML, Vitta A de, Arca EA, Pessoa-Santos BV, Barrile SR. Profile of Hiperdia patients in the municipality of Barra Bonita, Sao Paulo state. Fisioter em Mov. 2016;29(4):731–9.
15. Ochoa-Vigo K, Da Costa Gonçalves Torquato MT, De Souza Silvério IA, De Queiroz FA, De-La-Torre-Ugarte-Guanilo MC, Pace AE. Caracterização de pessoas com diabetes em unidades de atenção primária e secundária em relação a fatores desencadeantes do pé diabético. ACTA Paul Enferm. 2006;19(3):296–303.
16. Brito D, Correia H, Ferreira AV, Jorge S, Caniço H. Doença arterial periférica em doentes com diabetes nos cuidados de saúde primários: estudo observacional. Rev Port Clínica Geral. 2017;33(4):290–6.
17. Benjamim G, Pitta B, Castro AA, et al. Perfil dos pacientes portadores de pé diabético atendidos no Hospital Escola José Carneiro e na Unidade de Emergência Armando Lages. J Vasc Bras. 2005;4(1):5–10.
18. Dos Santos Tavares DM, Dias FA, Araújo LR, Pereira GA. Perfil de clientes submetidos a amputações relacionadas ao diabetes mellitus. Rev Bras Enferm. 2009;62(6):825–30.
19. Mané DI, Demba D, Djiby S, et al. Profil clinique et évolutif des lésions de la peau et des parties molles chez les diabétiques en 2017 à la salle de pansement du Centre Marc Sankale de Dakar. Pan Afr Med J. 2019;32:1–11.
20. Sus SIH. Custo de Internações por Pé Diabético no SUS. 2008;523–30.

21. Antonio M, Nunes P, Resende KF, Castro AA, Benjamin G, Pitta B, et al. Diabeticos. 2006;5(2):123–30.
22. Li X, Xiao T, Wang Y, Gu H, Liu Z, Jiang Y, et al. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a Chinese tertiary hospital. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2011;93(1):26–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.03.014
23. Van Houtum WH, Lavery LA. Outcomes associated with diabetes-related amputations in the Netherlands and in the state of California, USA. J Intern Med. 1996;240(4):227–31.
24. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MDFS, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1):1–9.
25. Liu M, Zhang W, Yan Z, Yuan X. Smoking increases the risk of diabetic foot amputation: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2018;15(2):1680–5.
26. Piccinato CE, Cherri J, Moriya T. Hipertensão e doença arterial periférica. Rev Bras Hipertens [Internet]. 2001;8(16):306–15. Available from: http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-3/hipertensao.pdf
27. Silva JMTS da, Haddad M do CFL, Rossaneis MA, Vannuchi MTO, Marcon SS. Fatores associados à ulceração nos pés de pessoas com diabetes mellitus residentes em área rural. Rev Gauch Enferm. 2017;38(3):e68767.
28. Goldenberg P, Schenkman S, Franco LJ. Prevalência de diabetes mellitus: diferenças de gênero e igualdade entre os sexos. Rev. bras. epidemiol. [online]. 2003;6(1):18-28.
29. Rossaneis MA, Haddad MCFL, Mathias TAF, Marcon SS. Diferenças entre mulheres e homens diabéticos no autocuidado com os pés e estilo de vida. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2016;24:e2761.
30. Simão JB. Um estudo sobre a distribuição das transferências condicionais no setor de saúde no Brasil. Dissertação (Mestrado Profissional em Finanças e Economia) - FGV - Fundação Getúlio Vargas, São Paulo, 2013.
31. Albuquerque MVViana ALDA, Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. de et al. Desigualdades regionais na saúde: mudanças observadas no Brasil de 2000 a 2016. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2017;22(4):1055-64.
32. Saldiva PHN, Veras M. Gastos públicos com saúde: breve histórico, situação atual e perspectivas futuras. Estudos Avançados. 2018;32(92):47-61.

Revista Brasileira de Hipertensão

HIPERTENSÃO RESISTENTE: ANÁLISE DOS ESTUDOS *PATHWAY* 2 E 3

RESISTANT HYPERTENSION: ANALYSIS OF PATHWAY 2 AND 3 STUDIES

Fernando Focaccia Póvoa[1], Dilma de Souza[2], Rui Póvoa[3]

RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando, apesar do tratamento com pelo menos três medicações anti-hipertensivas (incluindo um diurético) de diferentes classes a meta pressórica não é alcançada. Nesta sequência de fármacos, por muitos anos se utilizou empiricamente ou baseado em pequenos estudos, a espironolactona. Os estudos Pathway 2 e 3 vieram para corroborar a importância deste quarto fármaco, a espironolactona, como o mais eficaz em termos de potencia anti-hipertensiva, como também explicar os aspectos fisiopatológicos que levam o hipertenso a ficar resistente. Nesta revisão e análise crítica dos fármacos anti-hipertensivos na HAR destacamos os principais mecanismos envolvidos no não controle da pressão e as estratégias para um melhor controle pressórico.

Descritores: Hipertensão Arterial Resistente; Anti-Hipertensivos; Espironolactona; Amilorida.

ABSTRACT

Resistant arterial hypertension (RAH) is defined when, despite treatment with at least three antihypertensive medications (including a diuretic) of different classes, the pressure target is not achieved. In this sequence of drugs, for many years it was used empirically or based on small studies, spironolactone. Pathway 2 and 3 studies have come to corroborate the importance of this fourth drug, spironolactone, as the most effective in terms of antihypertensive potency, as well explain the pathophysiological aspects that lead hypertensive patients to become resistant. In this review and critical analysis of antihypertensive drugs in hypertension, we highlight the main mechanisms involved in the lack of pressure control and the strategies for better pressure control.

Keywords: *Resistant Arterial Hypertension; Antihypertensive Drugs; Spironolactone; Amiloride.*

INTRODUÇÃO

Desde o final do século passado a hipertensão arterial resistente (HAR) vem sendo estudada pelas diferentes sociedades internacionais. Com o aumento da expectativa de vida a HAR vem se tornando um problema de saúde pública com alta morbimortalidade e assim, diversos estudos propuseram novos esquemas terapêuticos, além de medidas intervencionistas para o controle pressórico.[1]

A senescência, obesidade, diabetes *mellitus*, apneia do sono, hipertrofia ventricular esquerda e a ingesta excessiva de sódio contribuem exponencialmente o risco de desenvolver a HAR.[2-5]

A definição de HAR é quando, apesar do tratamento com pelo menos três medicações anti-hipertensivas (incluindo um diurético) de diferentes classes na combinação correta e nas doses alvo toleradas a meta pressórica não é alcançada.[6]

Pacientes cuja meta pressórica (medida da pressão arterial de consultório >140/90 mmHg) é alcançada com quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivas são definidores de HAR controlada.[7]

HAR COMO UM FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR ADICIONAL

A prevalência da HAR é desconhecida e o entendimento advém de ensaios clínicos controlados. Os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* de 2003-2008 demonstram que 8,9% dos norte-americanos preencheram os critérios para HAR, representando 12,8% dos pacientes tratados com anti-hipertensivos. De todos os adultos tratados com drogas anti-hipertensivas, 72,4% dos pacientes não estavam com a hipertensão controlada tomando até três fármacos. De forma semelhante a hipertensão não resistente, a HAR é também multifatorial, com mesmas características genéticas e ambientais, no entanto o sal se torna um importante coadjuvante na sua fisiopatologia.[8]

1. Emergências Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas de Santos- Universidade Lusíada. SP, Brasil
2. Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, PA, Brasil
3. Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280114-19

O estudo ELSA, Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto, por meio de uma *coorte* com 15.105 indivíduos entre 35 e 74 anos os autores identificaram 4.116 pacientes em tratamento para hipertensão, sendo que 11% eram portadores de HAR.[9]

Diversos estudos observacionais mostraram que pacientes com HAR apresentam desfechos desfavoráveis em comparação aos pacientes sem HAR. Em um estudo prospectivo com mais de 200.000 pacientes com hipertensão incidente, os pacientes com HAR foram 47% mais propensos em sofrer eventos combinados de morte, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico ou doença renal crônica ao longo de 3,8 anos de seguimento.[10]

Estudos prospectivos com uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) sugerem um risco aumentado de duas vezes para desenvolver eventos cardiovasculares em pacientes com HAR em comparação com os pacientes hipertensos que respondem adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo.[11]

Afastar as principais causa de pseudorresistência se tornam primordial na abordagem do paciente com HAR. A má técnica da aferição da pressão arterial (especialmente o tamanho do manguito para pacientes obesos), má aderência medicamentosa e não medicamentosa e a associação inadequada de fármacos, ou doses inadequadas são pontos que devem ser exaustivamente pesquisados frente ao paciente cuja cifras pressóricas não são alcançadas com o tratamento clínico otimizado. A escolha do medicamento é de extrema importância, principalmente a sua dosagem, bem como o uso de duas drogas sinérgicas que reduzem morbimortalidade cardiovascular.[6,12,13]

A baixa adesão medicamentosa não pode ser atribuível simplesmente ao esquecimento de ingerir as medicações, mas também ao alto custo, efeitos colaterais e baixa escolaridade. Reduzir o número de tomadas diárias, educar em relação os efeitos colaterais e a conscientização do uso contínuo das medicações anti-hipertensivas, em conjunto com medidas não farmacológicas, são etapas importantes para fortalecer a adesão. Somente após esses ajustes e caso a pressão de consultório permanecer elevada, os pacientes podem ser diagnosticados como hipertensos resistentes.[14]

DIAGNÓSTICO DA HAR

Embora a definição de HAR seja baseada nas aferições da pressão arterial no consultório, a MAPA é crucial para uma melhor avaliação e seguimento dos pacientes, por causa do efeito do avental branco e a avaliação do comportamento da pressão no período noturno.[6,15,16]

Desta forma, a MAPA distingue o verdadeiro hipertenso resistente (pressão arterial de consultório ≥140/90mmHg, ≥135/85mmHg durante o dia ou ≥ 120 x 70 durante o sono) e a hipertensão resistente do jaleco branco (pressão arterial do consultório ≥ 140/90 mmHg e tanto a pressão diurna e a noturna com <135/85 mmHg e <120x70 mmHg, respectivamente). A medida residencial da pressão da pressão arterial, com aparelho calibrado e validado, pode ser uma alternativa a MAPA, embora pareça superestimar a pressão arterial e não detectar a resistência noturna.[11]

Todos os pacientes devem realizar exames laboratoriais avaliando o perfil metabólico devido à alta prevalência de doenças preexistentes como diabetes e dislipidemia. A função renal (creatinina sérica, microalbuminúria e proteinúria) devido a associação com doença renal crônica apresenta uma importância prognóstica e evidências atuais demonstram um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares e renais em pacientes com HAR em comparação aos hipertensos controlados. O risco de o paciente evoluir para o último estágio da doença renal crônica é de 25 % em pacientes com HAR.[6,16,17]

O eletrocardiograma deve ser realizado para identificar hipertrofia ventricular esquerda e fornece importantes marcadores prognóstico com alteração da repolarização ventricular, padrão *strain* e critérios de hipertrofia ventricular esquerda.[18]

As causas secundárias de hipertensão podem ser surpreendentemente comuns em pacientes com HAR e o hiperaldosteronismo é uma das mais frequentes, culminando em 20% dos pacientes resistentes.[19]

SEGUIMENTO DO PACIENTE COM HAR

Atualmente muitos autores referem uma importante associação entre hiperaldosteronismo e a hipertensão não controlada, além de ser um marcador de gravidade na doença cardiovascular. Comumente definido como aldosteronismo primário, a maioria dos casos não é representada pelo clássico adenoma adrenal. Caso contrário, a hiperplasia unilateral da adrenal pode ser tratada cirurgicamente, mas o bloqueio mineralocorticoide é uma opção.[19-21]

A apneia obstrutiva do sono e a hipertensão também estão intimamente relacionados. Os principais sintomas são sonolência diurna e fadiga, associados a distúrbios respiratórios obstrutivos (apneia ou hipopneias). Em algumas séries a prevalência da apneia obstrutiva atinge 65-80% em pacientes com hipertensão resistente. Diversos mecanismos são propostos para explicar como apneia obstrutiva do sono causa resistência ao tratamento, incluindo a retenção de líquidos em torno do pescoço, estresse oxidativo e disfunção endotelial. O tratamento é ainda controverso, contudo, é bem estabelecido que pacientes com apneia obstrutiva do sono grave, cifras pressóricas elevadas, níveis elevados de hipopneia e apneia se beneficiam com o uso do CPAP (*Contiunous Positive Airway Pressure*).[4,22,23]

Apesar de diversas opções terapêuticas, é de importância alcançar a adesão medicamentosa e não medicamentosa ao longo da vida do paciente. A abordagem multidisciplinar como mudança no estilo de vida e o tratamento farmacológico intensivo se tornam necessário.

A mudança no estilo de vida é o primeiro passo no tratamento de qualquer paciente hipertenso e a redução na ingesta salina, aumento da atividade física e redução do peso são pilares primordiais. A restrição salina tem eficácia inquestionável e recentemente foi demonstrado em um estudo randomizado que o baixo teor de sal reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica na MAPA em 20 mmHg e 10 mmHg, respectivamente. Todos os esforços para perda de peso, com exercícios físicos, devem ser encorajados nos pacientes hipertensos resistentes.[6,12-24]

Depois de considerar as modificações no estilo de vida, é importante focar no esquema terapêutico apropriado.

Segundo o fluxograma do tratamento os três principais fármacos apropriados são um inibidor do sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) mais um antagonista dos canais de cálcio (ACC) mais um diurético tiazida (DIUt). Pacientes com HAR frequentemente apresentam retenção de volume subclínico e a terapia diurética é essencial para o controle da pressão arterial. Diuréticos tiazídicos são eficazes na maioria dos pacientes com HAR, e a clortalidona, por sua ação mais longa, é preferida quando comparada com a hidroclorotiazida. Os diuréticos de alça são preferíveis em pacientes com doença renal crônico quando o *clearance* creatinina for < 30 ml.min^{-1} por 1,73m^2. Neste caso a furosemida deve ser prescrita idealmente com uma segunda dose após 6-8h devido a sua curta ação.[6,19]

ESTUDO PATHWAY-2

A HAR é um estado heterogêneo principalmente causado pela retenção de sódio e o estudo PATHWAY-2 (The ***P**revention **A**nd **T**reatment of **H**ypertension **W**ith **A**lgorithm based therap**Y**)* escolheu a espironolactona (bloqueador dos receptores de mineralocorticóides), como o quarto fármaco.[25]

Foi um estudo duplo cego, placebo controlado e cruzado (*"crossover"*), fase 4 com 12 meses de *follow-up* cujos pacientes foram selecionados de 12 centros de atenção secundária e dois centros de atenção primária do Reino Unido. O ensaio clínico envolveu pacientes com idade entre 18-79 anos com pressão arterial sistólica de consultório ≥140 mmHg (ou ≥135 mmHg para pacientes diabéticos) e pressão arterial sistólica pela medida residencial da pressão arterial (18 leituras do aparelho ao longo de 4 dias) ≥ 130 mmHg. Todos os pacientes estavam em tratamento clínico por pelo menos três meses com as doses máximas toleradas das três drogas (iSRAA + DIUt + ACC).

A randomização do estudo foi para o uso de espironolactona (25-50 mg), bisoprolol (5-10 mg), doxazosina (4-8 mg) ou placebo durante as 12 semanas sendo que a dose dos fármacos foi duplicada após 6 semanas.

Como a análise foi intenção de tratar, foi avaliada a diferença entra a pressão arterial sistólica fora do consultório (avaliação residencial) entre a espironolactona e os outros dois fármacos.

Foram incluídos 335 pacientes e após a exclusão de 21, 285 pacientes receberam espironolactona, 282 doxazosina, 285 bisoprolol e 274 placebo. Do total, 230 pacientes completaram todo o ciclo do tratamento. A redução média na pressão arterial sistólica no grupo espironolactona foi de 8,7 mmHg, superior ao placebo (IC 95 % - 9,72 a -7,69; p <0,0001) e superior a *média dos outros dois fármacos* (doxazosina e bisoprolol; –4,26 [IC95% –5,13 a –3,38]; p <0,0001), além da superioridade quando comparados separadamente. A comparação com a doxazosina, a redução foi –4,03 mmHg [IC95% –5,04 a –3,02]; p <0,0001) *versus* o bisoprolol de -4,48 mmHg (IC 95%, -5,50 a –3,46; p <0,0001). (Figura 1)

A proporção de pacientes nos quais a espironolactona foi a melhor droga para redução das cifras pressóricas foi mais evidente nas análises planejadas por renina plasmática a cada droga e a probabilidade de que diferentes drogas seriam melhores em diferentes pontos da curva da renina plasmática.

Houve uma relação entre a renina plasmática e a queda pressórica ao tratamento ativo corrigido para o efeito placebo. Foi uma relação inversa entre a queda da pressão arterial sistólica domiciliar com a espironolactona e a quantidade de renina plasmática, não observado com o bisoprolol ou a doxazosina. (Figura 2)

A tolerabilidade do uso da espironolactona foi alta, apenas seis pacientes apresentaram potássio sérico acima de 6,0 mmol/l em uma ocasião.

O estudo PATHWAY-2 foi o primeiro ensaio clínico randomizado que comparou a espironolactona com as demais drogas que reduzem a pressão arterial em uma população bem definida de hipertensos resistentes. O estudo sugere que há uma predominância subjacente da causa fisiopatológica da HAR e a retenção de sódio, apesar do diurético pré-estabelecido na terapia existente, e é a principal explicação defendida pelos autores.

A espironolactona apresentou uma resposta inversamente proporcional com a renina plasmática e foi efetiva em níveis

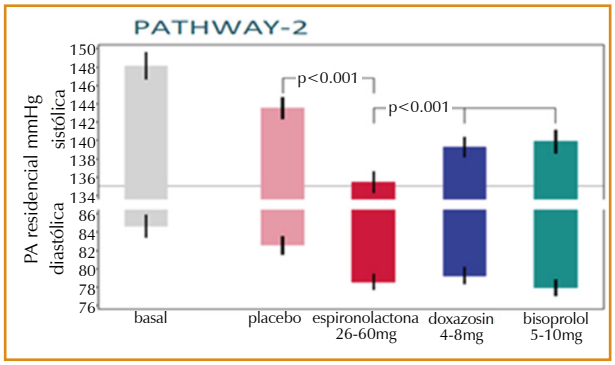


Figura 1. Pressão arterial residencial sistólica e diastólica na hipertensão resistente comparando a espironolactona com doxazosina e bisoprolol. Modificado da referência 25.

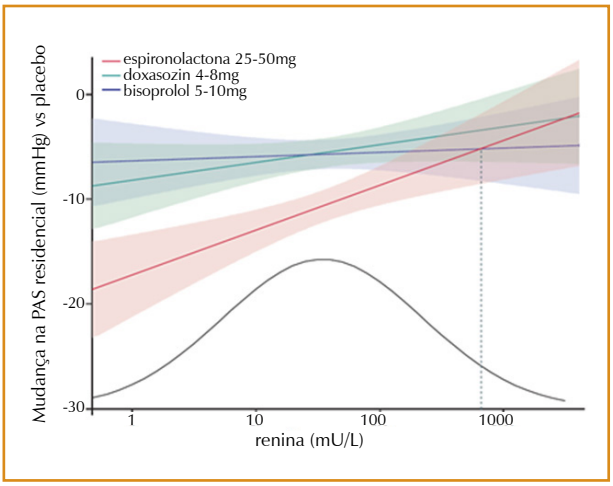


Figura 2. A distribuição da curva é ajustada à renina da linha de base observada no estudo. A linha tracejada vertical mostra a queda da pressão arterial com o bisoprolol apenas nos 3% da distribuição da renina. Legenda: PAS: Pressão arterial sistólica. Modificado da referência 25.

de renina baixo, além de ser a droga mais eficaz em toda concentração de renina plasmática e alcançou a pressão arterial em relação ao bisoprolol ou doxazosina em aproximadamente 60% dentro de 3 meses após o início do tratamento. O bisoprolol e a doxazosina foram mais eficazes do que o placebo na redução da pressão arterial, mas significantemente menos eficaz do que a espironolactona, estabelecendo pela primeira vez uma hierarquia clara, como a quarta droga anti-hipertensiva, para o tratamento da HAR.

Importante ressaltar que o estudo utilizou da medida na residência, minimizando o efeito placebo, bastante evidente no estudo, e assim eliminou pacientes com o efeito do avental branco.

Estudos prévios ao PATHWAY-2 utilizavam de rotina observações na prática clínica e em pequenos relatos de caso.[26]

Contudo os resultados do PATHWAY-2 foram impactantes para consolidar a quarta droga para tratamento da HAR e provocando mudanças em diretrizes internacionais como a última diretriz europeia de hipertensão (Figura 3) (*"2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension")* seguindo a seguinte orientação:

"O início do tratamento na maioria dos pacientes deve ser feito com combinação de dois fármacos em uma única pílula, para melhorar a eficiência, velocidade e o controle da pressão arterial".

"As combinações de dois medicamentos preferidos são um inibidor do SRAA com um ACC ou um diurético, caso não haja uma indicação específica para o uso de um betabloqueador (angina, infarto ou insuficiência cardíaca)".

"O uso de uma única pílula contendo um inibidor do SRAA com ACC mais um diurético se a pressão não foi controlada com dois fármacos".

"A adição da espironolactona para o tratamento da HAR a menos que haja uma contraindicação".

ESTUDO PATHWAY-3

A depleção de potássio com o uso dos diuréticos tiazídicos está associado a hiperglicemia e o risco de desenvolver diabetes tipo 2. O estudo PATHWAY-3 avaliou se a adição ou substituição de um diurético poupador de potássio, a amilorida, no tratamento com um diurético tiazídico pode prevenir a intolerância a glicose e melhorar o controle pressórico.

O risco de desenvolver diabetes tipo 2 parece estar ligado a depleção de potássio e pode ser evitada pelo uso de diuréticos poupadores de potássio, que são convencionalmente consideradas a classe mais fraca de diuréticos pois a maioria do sódio filtrado é reabsorvido a montante de seu local de ação do néfron. No entanto, os diuréticos poupadores de potássio agem em um local comum na retenção de sódio, e pode ser essencial na prevenção de respostas compensatórias à ação mais proximal dos diuréticos tiazídicos e de alça.[27-30]

Assim, surgiu a hipótese que uma dose adequada de diurético poupador de potássio poderia ter efeitos opostos aos de um diurético tiazídico sobre o potássio e a glicose, mas teria efeitos semelhantes ou adicionais na pressão sanguínea quando os dois foram comparados ou combinados.

O estudo PATHWAY-3 com duração de 24 semanas, reuniu 11 centros de atenção secundária e dois centros de atenção primária no Reino Unido.[31] Foi um estudo randomizado, duplo-cego e grupo paralelo (estudo clínico onde dois grupos de tratamentos são dados de modo que um grupo receba apenas uma droga enquanto outro grupo receba a outra medicação). Os critérios de inclusão foram: idade entre 18-20 anos, pressão arterial sistólica no consultório ≥140 mmHg, pressão arterial residencial ≥ 130 mmHg, indicação para uso de diurético como pressão arterial sistólica elevada apesar do tratamento com iSRAA, betabloqueador, ACC ou inibidor direto da renina e pelo menos, um componente de

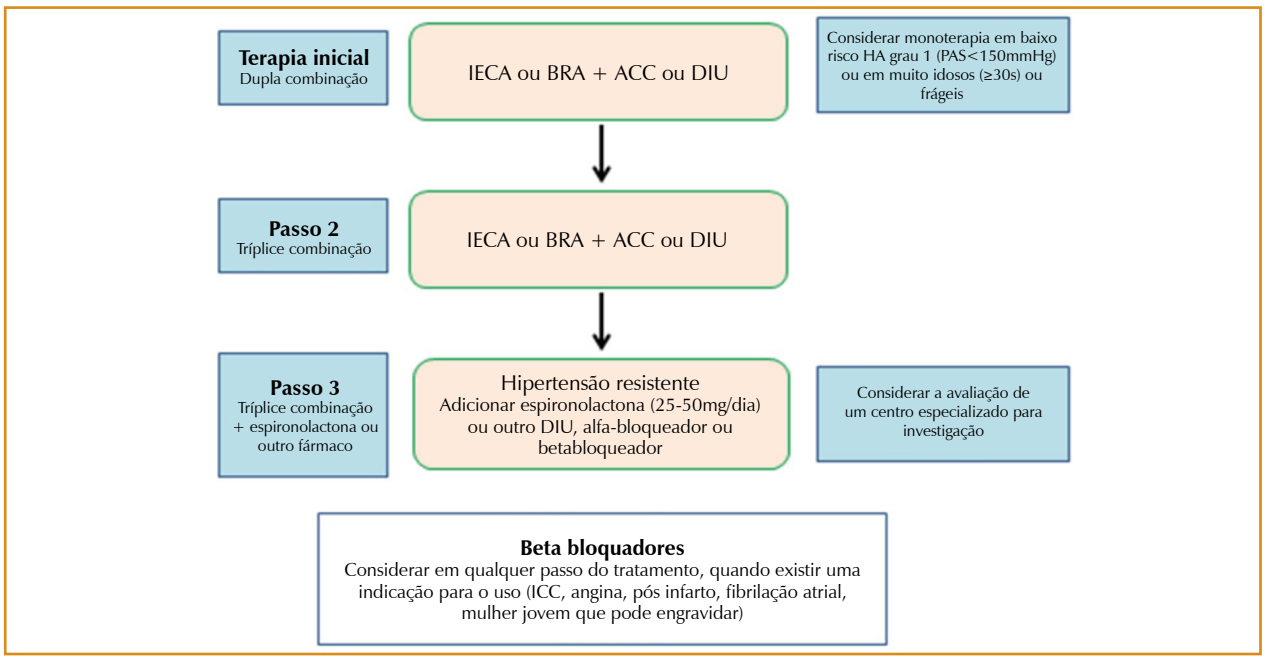


Figura 3. Fluxograma da estratégia de tratamento da hipertensão não complicada. Legenda: IECA (inibidor da enzima conversora da angiotensina); BRA (bloqueador do receptor da angiotensina); ACC (antagonista dos canais de cálcio). Modificado da referência 13.

síndrome metabólica além da hipertensão arterial. Pacientes com diabetes foram excluídos do estudo.

Os pacientes foram designados aleatoriamente para tratamento oral diário ao longo de 24 semanas com doses iniciais de 10 mg de amilorida, 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) ou 5 mg de amilorida mais 12,5 mg de HCTZ. Todas as doses foram dobradas após 12 semanas. A aleatoriedade foi realizada por meio de computador e ambos os participantes e pesquisadores não conheciam os fármacos.

O desfecho primário do estudo foi a mudança da linha de base da concentração de glicose no plasma após 2 horas da ingesta de 75 g de glicose oral em 12 e 24 semanas e o desfecho secundário foi a mudança da linha de base da pressão residencial na 12º e 24º semana.

Entre novembro de 2009 e dezembro de 2014 foram selecionados 663 pacientes, porém 222 foram excluídos da amostra. Os 441 pacientes restantes que respeitavam os critérios de inclusão foram alocados em grupos: 145 no grupo da amilorida, 146 no grupo da HCTZ e 150 no grupo com a combinação HCTZ -amilorida. O estudo tinha a intenção de tratar com 12 e 24 semanas.

A alteração média da linha de base da glicose plasmática após 2 horas da ingesta de 75 g de glicose foi de – 0,55 mmol/L (95% IC, -0,96 a -0,14, p=0,093) no grupo amilorida *versus* o grupo HCTZ quando as medidas foram na 12º semana e na 24ª semana. Como a diferença foi significante, o estudo avaliou a média da linha de base da glicose plasmática após 2 horas da ingesta de 75 g de glicose no grupo que combinou amilorida e HCTZ *versus* grupo tiazídico. A associação apresentou uma alteração média de -0,42 mmol/L (95% IC, –0·84 a–0·004] p=0·048).

A redução da pressão arterial sistólica residencial durante as 24 semanas não diferiu significantemente entre o grupo da amilorida e da HCTZ, mas queda da pressão arterial no grupo da combinação foi maior que o grupo HCTZ (p= 0,0068). A redução média da pressão arterial sistólica domiciliar em 24 semanas foi de -12,9 mmHg (IC 95% -14 ,7 a —11, 2) no grupo amilorida, -12,2 mmHg (-13,9 a -10,5) no grupo da HCTZ e -15,6 mmHg (-17,3 s -13,8) no grupo combinação. A queda da pressão arterial sistólica domiciliar foi, em média, 3,4 mmHg (0,9 a 5,8) maior no grupo combinação em comparação com o grupo HCTZ ao longo de 24 semanas. As mudanças na pressão arterial de consultório ao longo das 24 semanas não diferiram significativamente entre os grupos da amilorida e HCTZ. A combinação resultou em uma queda da pressão arterial em -20 mmHg (-22,4 a 18,4), significativamente maior em comparação com o grupo da HCTZ.

O estudo PATHWAY-3 demonstrou que após 24 semanas, um diurético poupador de potássio reduz a pressão arterial tão eficaz quanto em altas doses de tiazídicos sem efeitos adversos na glicemia. Além disso, uma combinação com metade das doses convencionais de amilorida e HCTZ não se associou ao aumento da concentração de glicose em comparação com o tratamento com HCTZ sozinho, mas apresentou reduções significativamente maiores na pressão arterial em comparação com qualquer diurético, em doses alvo, administrados sozinhos. (Figura 4)

Finalmente, a combinação de amilorida com HCTZ previne a intolerância a glicose e melhora o controle pressórico em comparação com a terapia de base com qualquer um dos medicamentos.

Estes dois estudos, coordenados pelo professor Bryan Williams são fundamentais para compreender a complexa relação da HAR com os diversos fármacos anti-hipertensivos, expondo um conhecimento importante da fisiopatologia desta doença e sua correlação com a retenção salina. Além disso, a associação de um diurético que potencialmente pode provocar espoliação de potássio, com outro diurético poupador, pode ser útil e benéfico sem os efeitos adversos do primeiro. Os dois estudos, Pathway 2 e 3, com objetivos próprios que convergem para um mesmo destino no controle do refratário, são de importância fundamental para se entender a complexa rede etiopatológica da hipertensão resistente.

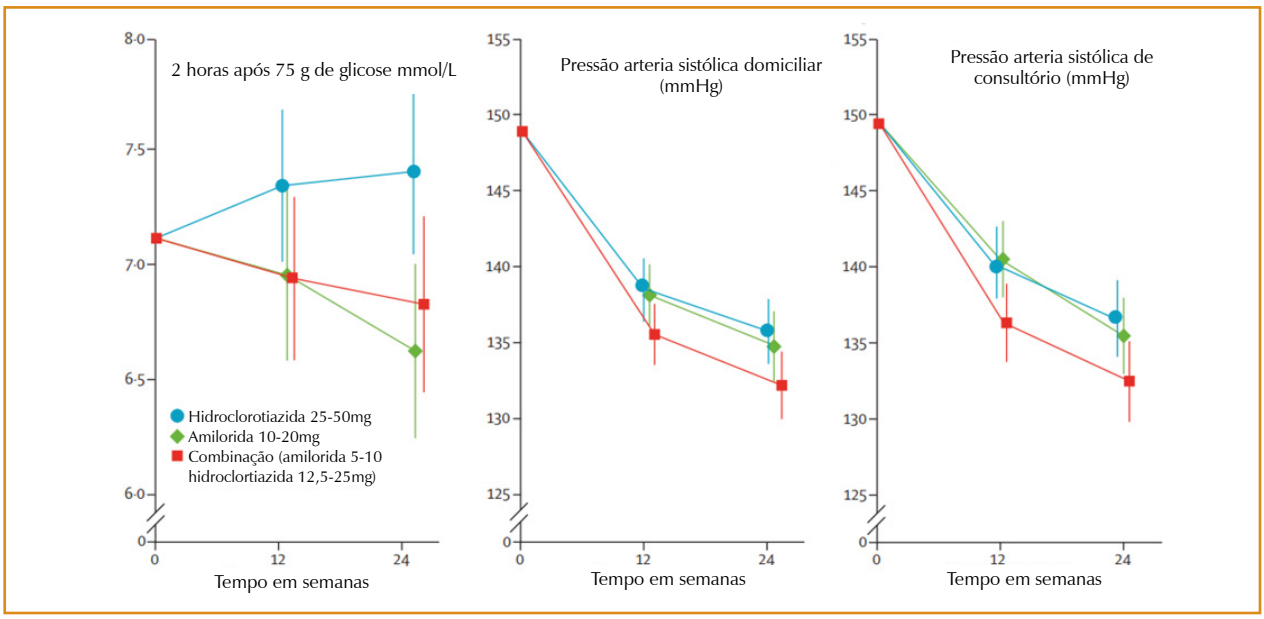


Figura 4. Mudança na concentração 2 h após 75 g de glicose, pressão arterial sistólica domiciliar e pressão arterial sistólica de consultório. Modificado da referência 31.

REFERÊNCIAS

1. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GLO, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation and management. A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018;72:e53-e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084.
2. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, S et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. Hypertension. 2008;51:339–44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100701
3. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. PLoS One. 2010;5:e12065. doi: 10.1371/journal.pone.0012065.
4. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58:811–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
5. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. Circulation. 2002;105:e132–e137. doi: 10.1161/01.cir.0000013953.41667.09.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008 Jun;51(6):1403-19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141. .
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:e13–e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
8. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the UnitedStates, 2003-2008. Hypertension. 2011;57:1076-80. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308.
9. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG,Bensenor IM. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults-the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). J Clin Hypertens. 2015;17:74-80. doi: 10.1111/jch.12433.
10. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation. 2012;125:1635–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
11. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. Arch Intern Med. 2008;168:2340–6. doi: 10.1001/archinte.168.21.2340.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. Hypertension. 2003; 42: 1206–52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
13. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009; 27:2121–58. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
14. Irvin MR, Shimbo D, Mann DM, et al. Prevalence and correlates of low medication adherence in apparent treatmentresistant hypertension. J Clin Hypertens 2012; 14: 694–700. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00690.x
15. Muxfeldt ES, Salles GF. How to use ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. Hypertens Res. 2013; 36:385–9. doi: 10.1038/hr.2013.17. Epub 2013 Mar 21.
16. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 2011; 57: 898–902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948.
17. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. Kidney Int. 2015; 88(3):622-32. doi: 10.1038/ki.2015.142.
18. de Souza F, Muxfeldt ES, Salles GF. Prognostic factors in resistant hypertension: implications for cardiovascular risk stratification and therapeutic management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012;10:735–45. doi: 10.1586/erc.12.58.
19. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. Annu Rev Med 2013;64:233–47. doi: 10.1146/annurev-med-042711-135929.
20. Clark D, Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosterone: an update. Can J Cardiol 2012;28:318–25. doi: 10.1016/j.cjca.2012.03.010.
21. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension. 2009;54(3):475-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235.
22. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens. 2012;30: 633–46.
23. Barbe´ F, Duran-Cantolla J, Capote F, et al. Long term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:718–26. doi: 10.1164/rccm.200901-0050OC.
24. De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. J Hypertens. 2012;30:1211–16. doi: 10.1097/HJH.0b013e328353634e.
25. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386:2059–68. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
26. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. Int J Clin Exp Med. 2015;8:7270–8.
27. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension. 2006;48:219–24. doi: 10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa.
28. Cutler JA. Thiazide-Associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention: is potassium balance the key? Hypertension. 2006;48:198–200. doi: 10.1161/01.HYP.0000231339.51310.b3.
29. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic eff ects of thiazide and thiazide-like diuretics. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010;8:793–802. doi: 10.1586/erc.10.27.
30. Mackenzie IS, Brown MJ. Molecular and clinical investigations in patients with low- renin hypertension. Clin Exp Nephrol. 2009;13:1–8. doi: 10.1007/s10157-008-0071-4.
31. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomized phase 4 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:136–47. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0.

Revista Brasileira de Hipertensão

NA COVID-19 É REAL A NÃO SUSPENSÃO DOS INIBIDORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA?

IN COVID-19, THE NON-SUSPENSION OF INHIBITORS OF THE RENINA ANGIOTENSIN ALDOSTERONE SYSTEM IS REAL?

Dilma do Socorro Moraes de Souza [1,2], Rodrigo Souza,[3] Denise Maria Pastana Sampaio,[4] Bruna Livia das Neves Cerqueira,[5] João Peres Neto,[6] Fernando Focaccia Póvoa[7]

RESUMO

A interação dos bloqueadores do sistema renina angiotensina com o SARS-CoV-2 permanece obscura. Os inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs) e os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2 (BRAs) são fármacos com evidências robustas para terapia farmacológica de pacientes portadores, principalmente de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, além de outras comorbidades cardiovasculares. Os pacientes que se beneficiam desta terapêutica são considerados grupos de risco para má evolução desta virose e não há na literatura um consenso a respeito desta questão, em vista do vírus utilizar a expressão da ECA2 para penetração no ser humano. Apesar destas considerações fisiopatológicas da biologia do vírus, as principais diretrizes recomendam não suspender a terapia dos pacientes em uso dos bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona no curso da infecção com o COVID-19. Aditivamente, o estudo BRACE-CORONA trouxe evidências mais consistentes para não suspensão desses fármacos.

Descritores: COVID-19; Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; Hipertensão; ECA; ECA-2.

ABSTRACT

The interaction of blockers of the renin angiotensin system with SARS-COV-2 remains unclear. Inhibitors of the renin angiotensin aldosterone system (ACE inhibitors) and angiotensin 2 AT1 receptor blockers (BRAs) are drugs with robust evidence for pharmacological therapy for patients with mainly arterial hypertension and heart failure, and other cardiovascular comorbidities. Patients who benefit from this therapy are considered groups at risk for poor evolution of this virus and the literature still does not have a consensus on this issue, in view of the virus using the expression of ECA2 to penetrate in humans. Despite these pathophysiological considerations of the biology of the virus, the main guidelines recommend not to suspend therapy for patients using blockers of the renin angiotensin aldosterone system in the course of infection with COVID-19. In addition, the BRACE corona study has more consistent evidence for not suspending these drugs.

Keywords: *Covid-19; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin; Hypertension; ECA; ECA-2.*

INTRODUÇÃO

No final de dezembro de ano de 2019, o mundo inteiro foi atingido de forma inesperada por um surto de pneumonia de etiologia desconhecida, registrada pela primeira vez na cidade de Wuhan, república da China, e que ganhou proporções de pandemia em 11 de março de 2020, decorrente a sua rápida disseminação.

Atribuída a um novo vírus da família SARS-CoV, o SARS-CoV-2 (tradução do inglês: *severe acute respiratory syndrome coronavírus 2*) é causador da síndrome gripal aguda, também conhecido por corona vírus 2019 (COVID-19).[1,2]

O SARS-CoV-2 é um novo vírus da família *Coronaviridae*, entretanto a literatura já registrou infecções humanas com outros vírus das famílias SARS-CoV-1, causando Síndrome Respiratória

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Brasil.
2. Fundação Pública Estadual Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém, PA, Brasil.
3. Fundação Pública Estadual Hospital de clínicas Gaspar Vianna, Belém, PA, Brasil.
4. Hospital Universitário João De Barros Barreto/ufpa.
5. Hospital Porto Dias.
6. Clínica MedCor
7. Curso de emergências clínicas da Faculdade de Ciências Médicas de Santos/Centro Universitário Lusíada Santos, SP, Brasil.

Correspondência: Dilma do Socorro Moraes de Souza. Tv. Alferes Costa, S/N - Pedreira, Belém - PA, 66083-106. dsouza@cardiol.br

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280120-6

Aguda Grave (SDRA) e a MERS-CoV responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), sendo que ambas mostram semelhança com SARS-CoV-2, causador da COVID-19, pois se utilizam de receptores da angiotensina II (Ang II) para a entrada viral na célula humana durante a infecção. Estes receptores são encontrados em todo o corpo humano, com grande número nos pulmões, especialmente nos pneumócitos do tipo 2.[3-7]

Os registros evidenciam a predileção viral pelo pulmão, porém o RNA viral já foi encontrado em várias amostras de tecidos celulares, incluindo esfregaços conjuntivais, amostras de sangue, suco gástrico, fezes, esfregaços anais e urina em pacientes com grave infecção.[8]

A literatura demonstra que grupos de indivíduos infectados com SARS-CoV-2 evoluem de forma díspar. Em Wuhan na China, a taxa de letalidade geral na análise de 44.672 casos confirmados de COVID-19 foi de 2,3%, assim a forma grave, modifica o desfecho da síndrome, e este fato tem sido observado com maior frequência em portadores de comorbidades cardiovasculares, que são mais prevalentes nas faixas etárias mais avançadas. Entre estas comorbidades estão: hipertensão arterial (HA), diabetes *mellitus*, doença arterial coronária, síndrome metabólica e a obesidade. Os fatores de risco, semelhantes das doenças cardiovasculares, contribuem para que esse grupo populacional seja mais suscetível ao agravamento do processo infeccioso necessitando de cuidados em unidades de terapia intensiva.[9-11]

A COVID-19 traz desafios no cenário da terapia farmacológica no sentido de obter respostas ainda não bem definidas para os pacientes que fazem uso dos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs) e os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2 (BRAs) durante o percurso da infecção pelo SARS-CoV-2. Esses medicamentos são comumente prescritos para várias doenças cardiovasculares, sendo as medicações mais utilizadas na população idosa, o principal risco para a infeção viral. Estão nas principais indicações de praticamente todas as diretrizes de doenças cardiovasculares, desde HA ao acidente vascular encefálico (AVC).[12-14]

Pouco se sabe sobre a interação do SARS-CoV-2 com os bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Uma melhor atenção precisa ser direcionada para os pacientes que se beneficiam com a terapia para HA, visto que é uma das mais prevalentes comorbidades em todo mundo. Alterações na atividade do SRAA estão relacionadas com a patogênese da HA e doença inflamatória pulmonar.[15,16]

Sabe-se que estas drogas atuam de forma eficaz no SRAA, ou inibindo a enzima conversora da angiotensina 1 (ECA), ou bloqueando o receptor AT1 da angiotensina 2, sendo usadas frequentemente como anti-hipertensivos ou tratamento da insuficiência cardíaca. Porém a literatura ainda é controversa em situações de concomitância da COVID-19 e nestes indivíduos em uso de IECA ou BRA.[15]

A ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (ECA) E O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA SRAA

O SRAA é um sistema de peptídeos vasoativos regulados por duas enzimas conversoras de angiotensina (ECA-1 e ECA-2) e desempenha um importante papel como regulador da pressão arterial, da homeostase eletrolítica renal, regulação de processos metabólicos assim como da modulação do crescimento e da proliferação celular de vários tecidos.[17]

As enzimas ECA e ECA-2 controlam o equilíbrio dos peptídeos do sistema renina angiotensina, incluindo angiotensina I (Ang 1), angiotensina II (Ang 2), angiotensina-(1-9) e angiotensina-(1-7). O equilíbrio desses peptídeos vasoativos modulam vários sistemas do organismo sendo alterado pelos IECAs (que bloqueiam a ação da ECA-1) e BRAs (que bloqueiam a ação da angiotensina II nos receptores AT1).

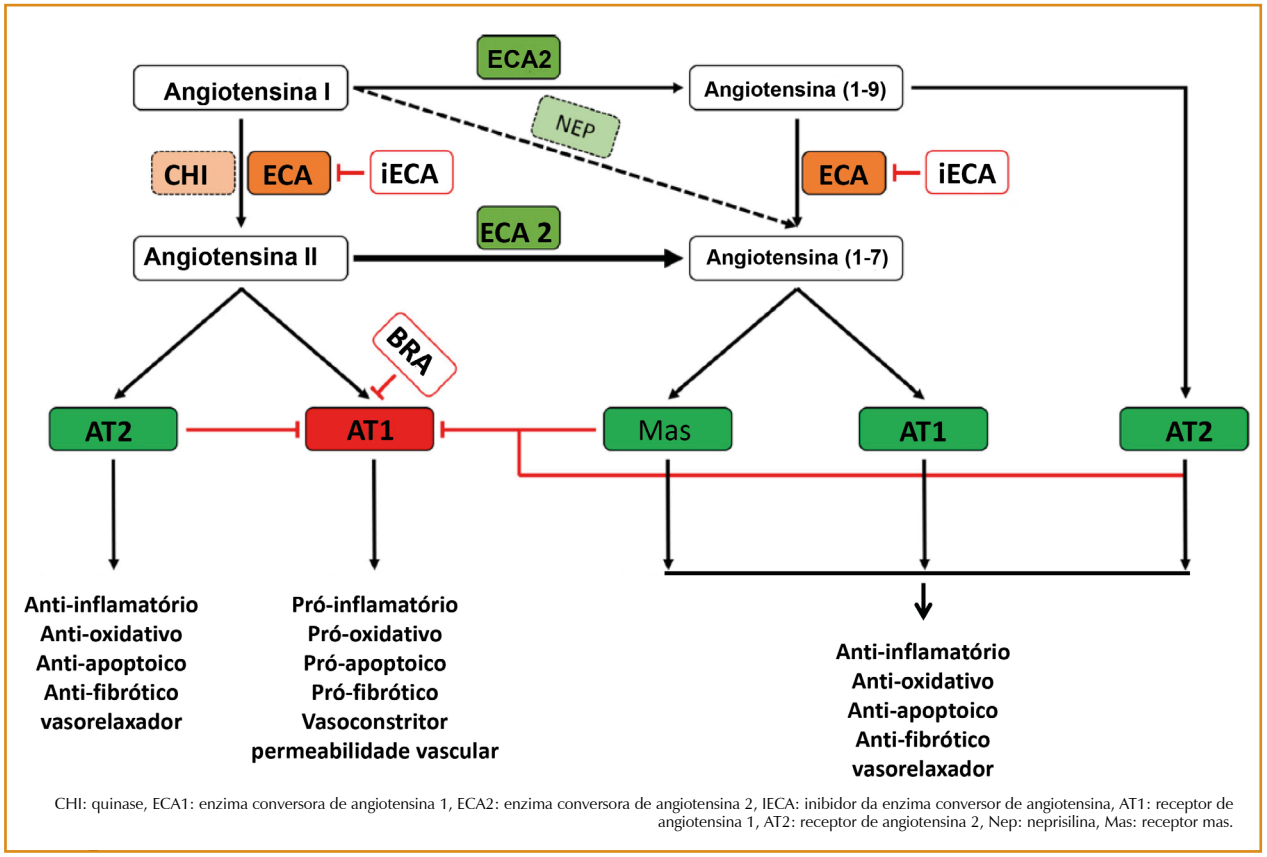
A ECA-2 é um homólogo da ECA, e desempenha um papel fundamental no SRAA, envolvida na regulação da pressão arterial e homeostase eletrolítica. As enzimas ECA e ECA-2 geralmente têm efeitos opostos, funcionando com ações contrarreguladoras do SRAA.[18]

O angiotensinogênio, produzido pelo fígado, é clivado pela renina, resultando na formação de Ang I. Posteriormente a ECA catalisa a conversão de Ang I em Ang II. A Ang II, é o principal componente ativo do SRAA, exerce seus efeitos principalmente por meio dos receptores AT1. Os principais efeitos da Ang II incluem vasoconstrição, reabsorção renal de sódio e excreção de potássio, síntese de aldosterona, elevação da pressão arterial e indução de vias inflamatórias e pró-fibróticas. A ECA-2 cliva Ang II em angiotensina (1-7), que exerce efeitos vasodilatadores, anti-inflamatórios e antifibróticos por meio da ligação ao receptor. Além disso, a ECA-2 cliva Ang I em angiotensina (1-9), que por sua vez é convertida em angiotensina (1-7) pela ECA, embora esse mecanismo seja geralmente de menor importância fisiológica. Portanto, a ECA- 2 neutraliza funcionalmente a ação da ECA, e os eventuais efeitos da ativação do SRAA o qual depende do equilíbrio tecidual das enzimas ECA/ECA-2 as quais determinam a disponibilidade de diferentes peptídeos da angiotensina e, por sua vez o equilíbrio entre as vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas, anti-inflamatórias e anti-fibróticas.[19,20]

O equilíbrio dessas vias pode ser afetado por muitos fatores, incluindo os farmacológicos e o bloqueio do SRAA em várias condições patológicas. Outrossim, distúrbios cardiometabólicos como ingestão elevada de sódio, gordura saturada e frutose modificam este equilíbrio ECA/ECA-2 para pró-inflamatório e pró-fibrótico (mediados pela ECA) (Figura 1).[21]

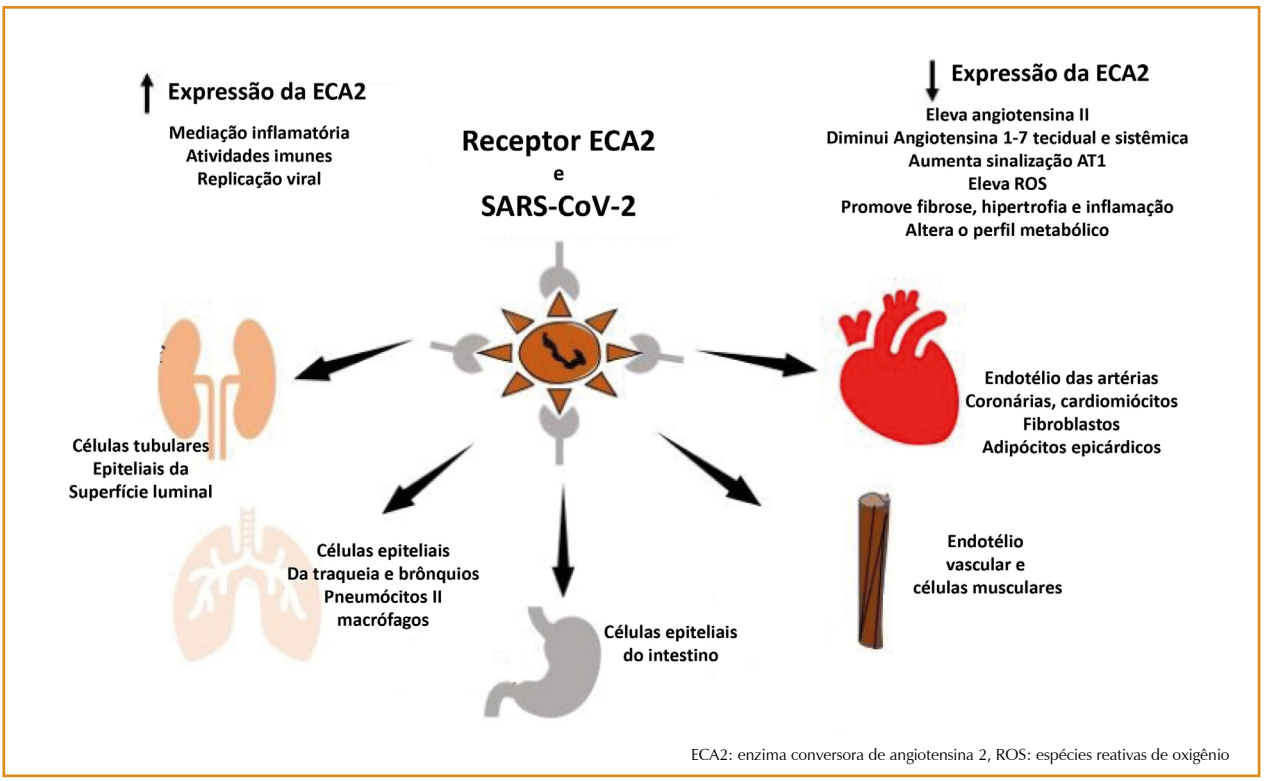
A ECA-2 além de suas funções no SRAA, dirige o metabolismo da bradicinina nos pulmões ao inativar a bradicinina da arginina, um potente receptor de ligação com a bradicinina tipo 1 (B1), inibindo os efeitos como vasodilatação e elevação da permeabilidade vascular.[22] (Figura 2)

Determinados estudos têm demonstrado que a expressão da ECA-2 é o receptor funcional para infeção pelo SARS-CoV-2, e responsável pela entrada viral na célula humana. A ECA-2 encontra-se presente nas células epiteliais alveolares do pulmão e células epiteliais do intestino delgado, coincidente com as vias potenciais de transmissão viral do SARS-CoV-2, pois ambos os sistemas, respiratório e gastrointestinal, compartilham de interfaces com o ambiente externo. Além disso, a ECA-2 está presente em células endoteliais vasculares e células musculares lisas. No rim, é encontrada na borda em escova das células tubulares proximais e com menor frequência em células epiteliais parietais e podócitos. Esta enzima já foi encontrada na camada epidérmica basal da pele e na região da mucosa oral e nasal. Porém encontra-se ausente em tecidos linfoides e estruturas hepatobiliares.[23]



CHI: quinase, ECA1: enzima conversora de angiotensina 1, ECA2: enzima conversora de angiotensina 2, IECA: inibidor da enzima conversor de angiotensina, AT1: receptor de angiotensina 1, AT2: receptor de angiotensina 2, Nep: neprisilina, Mas: receptor mas.

Figura 1. Cascata do sistema renina angiotensina aldosterona e ações dos diversos receptores. Modificado da referência 21.



ECA2: enzima conversora de angiotensina 2, ROS: espécies reativas de oxigênio

Figura 2. Expressão dos receptores da ECA-2 nos diversos tecidos de órgãos-alvo. Modificado da referência 22.

Estes achados levantam hipóteses alternativas sobre o envolvimento de ECA-2 nas vias de transmissão viral. Um estudo observou que a ECA-2 regula positivamente os capilares glomerulares e o tecido intersticial nas doenças renais, independentemente do gatilho inicial da lesão, sinalizando que esta enzima pode ser vista como um marcador de lesão renal.[24]

Desta forma, a ECA-2 é encontrada em maior parte dos tecidos humanos, tanto nos principais tecidos órgãos-alvo do SARS-CoV-2 quanto nos órgãos que desempenham um papel aparentemente menos importante ou mesmo desconhecido na fisiopatologia de COVID-19.

INTERAÇÃO DO SARS-COV-2 COM A ECA

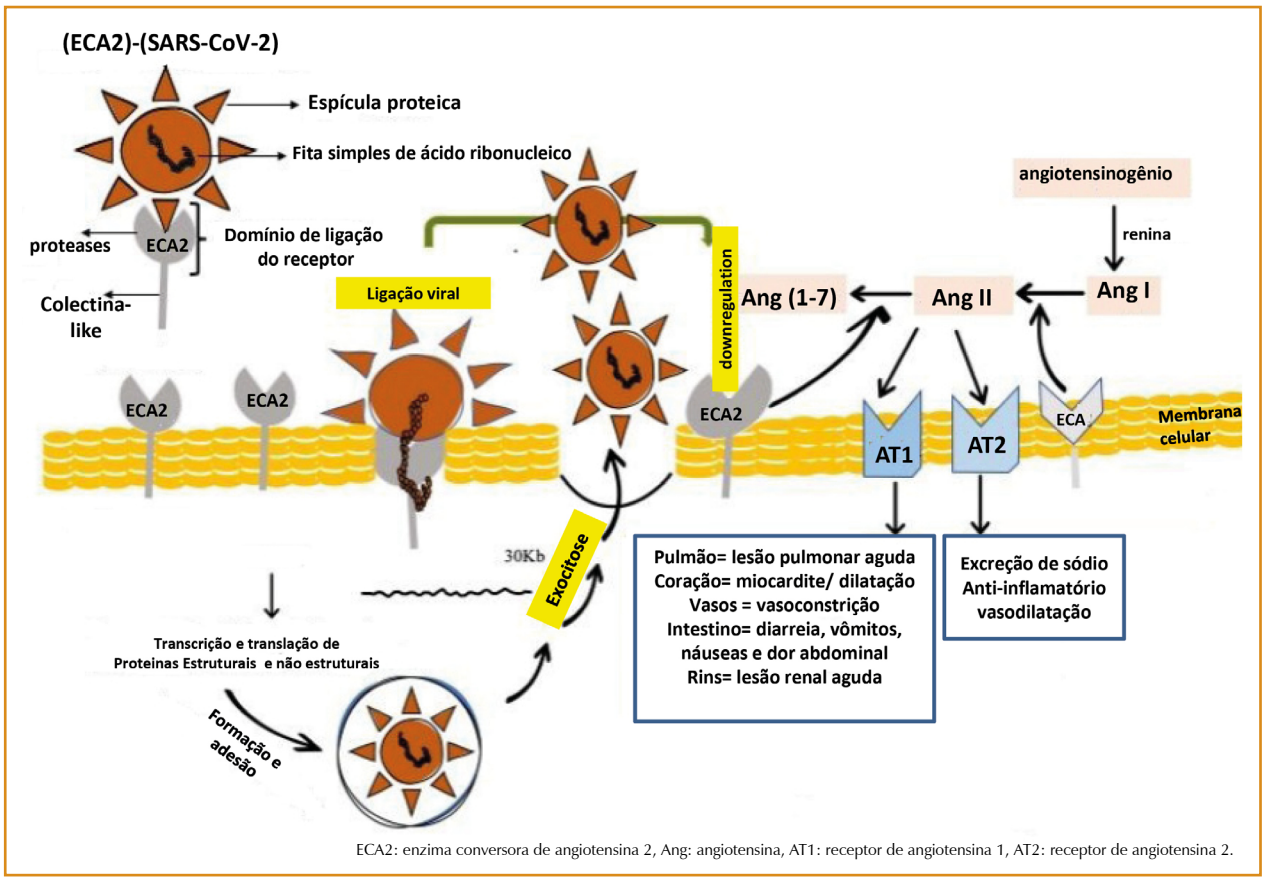
Através da microscopia eletrônica, o SARS-CoV-2 apresenta um envelope viral de glicoproteínas de pico compostas por duas subunidades (S1 e S2). A subunidade S1 liga-se na superfície celular à ECA-2 e à subunidade S2 e funde-se com a membrana celular. A proteinase TMPRSS2 promove então a entrada celular de SARS-CoV-2. Isso leva à perda funcional da ECA-2 ligada à membrana e resulta no descontrole regulatório do SRAA.[23]

Além de produzir *vírions*, a replicação e o mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 também influenciam a expressão de ECA-2, bem como em sua apresentação. A internalização do receptor desta enzima leva a menor disponibilidade desses receptores para a ligação à superfície celular. A função da ECA- 2 é degradar a Ang I em peptídeos de angiotensina (1-7), que é responsável por vasodilatação e redução da pressão arterial. A regulação negativa da ECA- 2 altera o equilíbrio entre a ECA, Ang II e ECA- 2, entretanto a ação da Ang II no SRAA estará aumentada devido à ausência de antagonismo a angiotensina (1-7). (Figura 3)[22,24]

Diversos estudos observaram que a Ang II foi responsável por iniciar reações adversas, como fibrose intersticial, disfunção miocárdica e hipertrofia, disfunção endotelial, hipertensão associada à obesidade, inflamação aumentada, estresse oxidativo e distúrbios da coagulação sanguínea.

Além disso, a Ang II ao se ligar ao receptor AT1 aumenta a permeabilidade vascular pulmonar que resulta em aumento da pressão hidrostática e, finalmente, edema pulmonar. Nesse contexto, existem poucos estudos experimentais de lesão pulmonar que demonstrem que a regulação negativa dos receptores da ECA-2 estimula lesões inflamatórias na árvore traqueobrônquica (espessamento das paredes alveolares, infiltrados de células inflamatórias, sangramento e edema) sob a influência da Ang II.[25]

O significado da ativação do SRAA como fator causador de edema pulmonar na COVID-19 ainda é desconhecido. A disponibilidade diminuída de ECA II causa menos degradação de Ang II. Quantidades excessivas de Ang II levam não apenas à hiperestimulação dos receptores AT1, mas também à conversão em angiotensina IV, que promove trombose via receptor AT4. Isso leva a anormalidades observadas na COVID-19, ou seja, lesão pulmonar aguda com vasoconstrição



ECA2: enzima conversora de angiotensina 2, Ang: angiotensina, AT1: receptor de angiotensina 1, AT2: receptor de angiotensina 2.

Figura 3. Infecção pelo SARS-CoV-2 e sua relação com o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Modificado da referência 22.

local facilitando síndrome respiratória aguda grave (SDRA), lesão miocárdica e trombose. O efeito potencial do tratamento com ECA-1 / BRA pode ser observado na regulação positiva de ECA-2, levando a quantidades aumentadas de ECA 2 livre após ligação viral. Os IECAS (ECA-1) e os BRAs causam menor síntese de Ang II e impedindo a ligação ao receptor AT1. Isso leva a menor estimulação desses receptores e interação persistente com a ECA-2, evitando a internalização da ECA-2. Desta forma esta enzima ficará disponível para a transformação de Ang II em angiotensina (1–7), causando menos estimulação dos receptores AT1 e AT4.[25]

A literatura é conflitante em relação à interação farmacológica dos bloqueadores do SRAA e a infecção por SARS-CoV-2. Um estudo encontrou maior taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 que faziam uso dos IECAs, os quais foram associados com internação hospitalar e pior evolução. Contudo, inúmeros estudos observacionais apontam não haver correlação com o uso dos IECAs ou BRAs no que tange a morbimortalidade de pacientes com COVID-19 sob uso destes medicamentos.[21,26] (Figura 4)

Estudos experimentais chamam atenção para esta classe de fármacos, sugerindo que os IECAs ou BRAs podem aumentar a expressão da ECA-2 no sistema cardiovascular e renal, aumentando o grau de infectividade e severidade da infecção por SARS-CoV-2 em hipertensos e pacientes com doença cardiovascular que recebam esses medicamentos no curso da infecção. Por outro lado, outros autores observaram que estes fármacos podem ser benéficos na prevenção e tratamento da injúria pulmonar causado pela COVID 19, tanto em indivíduos que já vinham fazendo uso prévio da medicação como aqueles que estavam em uso dos medicamentos no percurso da infecção aguda.[27]

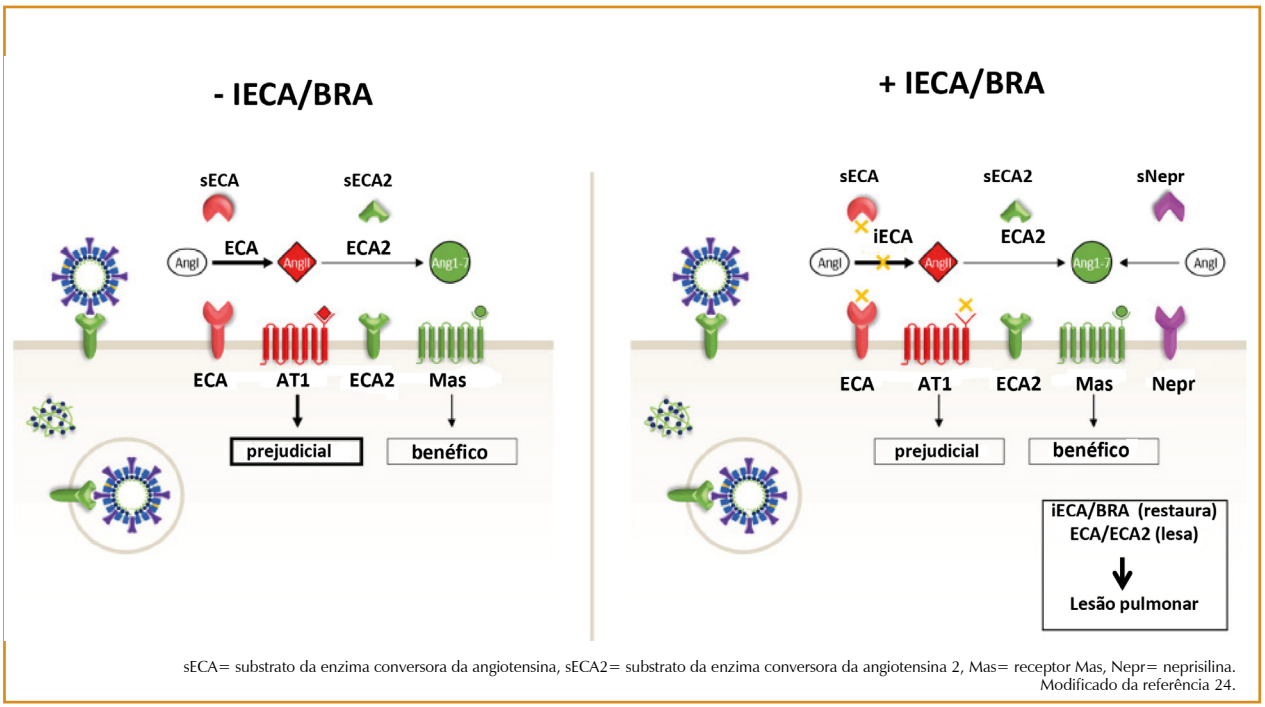
OS BRAs e os IECAs são fármacos de primeira linha para o tratamento farmacológico da HA e suas complicações como: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, associados com betabloqueadores e/ou inibidores dos mineralocorticoides; pós-infarto do miocárdio e doença renal crônica. [28-30]

São drogas conhecidas por atuarem aumentando a expressão da ECA-2 agindo por mecanismos semelhantes reduzindo a pressão arterial, e a progressão da lesão renal, além da redução da microalbuminúria em pacientes diabéticos e não diabéticos. Os aspectos positivos destes fármacos, como a diminuição expressiva da morbimortalidade, são considerados indicação classe I com evidência A nas diretrizes nacionais e internacionais.[31-33]

Apesar das evidências de ações benéficas para o uso desta classe de medicamentos, os mesmos geram controversas em relação a interação com SARS-CoV-2 durante a infecção aguda pela COVID-19 e duas hipóteses vem sendo formuladas em relação ao efeito (deletério *vs* protetor).[34]

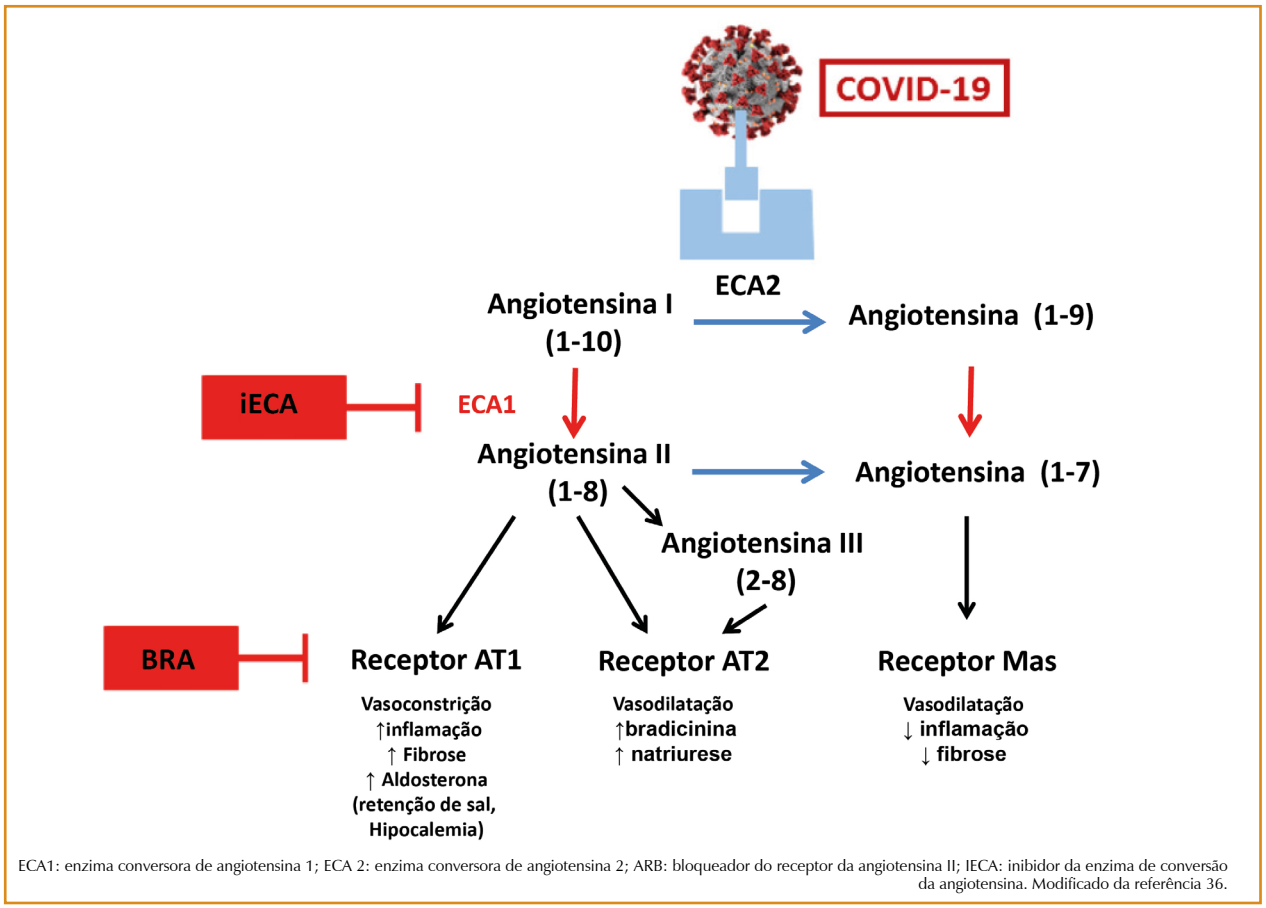
A hipótese defendida como deletéria postula que a ECA-2 seria estimulada positivamente na superfície da célula, permitindo a entrada do SARS-CoV-2 no organismo humano, por outro lado o efeito protetor dos bloqueadores do SRAA diminuiria a formação da angiotensina II causando menor estimulação dos receptores AT1 após a entrada viral pelo SARS-CoV-2 direcionando o processo de inflamação e fibrose pulmonar. (Figura 5)[9,35,36]

Lopes *et al.*, no estudo multicêntrico, BRACE-CORONA, encontrou que em 30 dias, nos pacientes infectados pelo COVID-19 e foram mantidos com IECA ou BRA, não houve aumento da mortalidade, corroborando com forte evidência da não suspensão desses fármacos no percurso da infecção viral. [37]



sECA= substrato da enzima conversora da angiotensina, sECA2= substrato da enzima conversora da angiotensina 2, Mas= receptor Mas, Nepr= neprisilina. Modificado da referência 24.

Figura 4. Representação esquemática da hipótese da infecção envolvendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona.



ECA1: enzima conversora de angiotensina 1; ECA 2: enzima conversora de angiotensina 2; ARB: bloqueador do receptor da angiotensina II; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Modificado da referência 36.

Figura 5. Visão geral do sistema renina-angiotensina-aldosterona no contexto da infecção por COVID-19.

CONCLUSÃO

Baseado nos estudos de redução da morbimortalidade e de proteção cardiovascular e renal dos bloqueadores do SRAA as diretrizes recomendam não suspender os IECAs ou BRAs no curso de infecção pela COVID-19 por entenderem que as evidências atuais não são consistentes para associação desta terapia com o risco de má evolução pela COVID-19, corroborada recentemente pelo estudo BRACE-CORONA.[37]

REFERÊNCIAS

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395 (10223): 514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17 (3):181–92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
3. Wang L, Zhang Y. Animal coronaviruses: a brief introduction. In: Wang L. (eds) Animal Coronaviruses. Springer Protocols Handbooks. Humana Press, New York, NY.
4. Zhu N, Zhang D, WangW, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
5. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(4):869–89. doi: 10.1016/j.idc.2019.07.001.
6. Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, Alsuabeyl MS, Zaher WA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018; 22(15):4956–61. doi: 10.26355/eurrev_201808_15635.
7. Lau SK, Feng Y, Chen H, Luk HKH, Yang WH, Li KSM et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus ORF8 Protein Is Acquired from SARS-Related Coronavirus from Greater Horseshoe Bats through Recombination. J Virol. 2015; 89(20): 10532-47. doi: 10.1128/JVI.01048-15.
8. Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z. SARS-CoV-2 viral load in clinical samples from critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1435-8. doi: 10.1164/rccm.202003-0572LE.
9. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. Diabetes Metab Syndr. 2020;14:283-7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016.
10. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. Hypertension. 2020; 75:1382-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
11. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID 19 infection? Lancet Respir Med. 2020; 8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
12. De Abajo FJ, Martin SR, Lerma V, Abril GM, Aguilar M, Luqye AG et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID19 requiring admission to hospital: A case population study. Lancet. 2020;395:1705-14. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
13. Saleem TS, Bharani K, Gauthama K. ACE Inhibitors angiotensin II receptor antagonists: A useful combination therapy for ischemic heart disease. Open Access Emerg Med. 2010;2:51-9. doi: 10.2147/oaem.s10507.
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41:255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.

15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA. 2020;323(13):1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
16. Conthe P, Contreras EM, Perez AA, Gárcia BB, Martin MNF, Jurado MG et al. Treatment compliance in chronic illness: current situation and future perspectives. Rev Clin Esp. 2014;214(6):336–44. doi: 10.1016/j.rce.2014.03.008. Epub 2014 May 9.
17. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. BMJ. 2020; 369: m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313.
18. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovasculardiseases. Circ J. 2013;77(2):301–8. doi: 10.1253/circj.cj-12-1544.
19. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Cortes CL et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. Pharmacol Rev. 2019; 71(4): 539–70. doi: 10.1124/pr.118.017129.
20. Wevers BA, Hoek LVD. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. Future Virol. 2010;5:145–61. doi: 10.2217/fvl.10.4.
21. De Vries AAF. Renin-angiotensin system inhibition in COVID-19 paciente. Neth Heart J. 2020; 28:396–405. doi: 10.1007/s12471-020-01439-5.
22. Sinha S, Sehgal A, Sehgal R. Association of ACE2 receptor and ACEIs/ARBs with disease severity in COVID-19. Drug Discov Ther. 2020;14(4):161-70. doi: 10.5582/ddt.2020.03064.
23. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
24. Li F. Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. J Virol. 2015;89(4):1954–64. doi: 10.1128/JVI.02615-14.
25. Zores F, Rebeaud ME. COVID and the renin-angiotensin system: are hypertension or its treatments deleterious? Front Cardiovasc Med. 2020; 7:71. doi: 10.3389/fcvm.2020.00071.
26. Wang Y, Zhou R, Lu C,Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2019; 8(13):e012272. doi: 10.1161/JAHA.119.012272.
27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:1653-59. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
28. Soler MJ, Barrios C, Oliva R, Batlle D. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. Curr Hypertens Rep. 2008;10(5):410-4. doi: 10.1007/s11906-008-0076-0.
29. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant E A et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation. 2005; 111(20):2605-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
30. Simone G. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE- inhibitors and angiotensin receptor blockers. Eur Society of Cardiology. 2020. Acessado em 05/01/2020. Disponível em: https: //www.escardio.org/Councils/Council-onHypertension-(CHT)/News/position-statement-of-theesc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.
31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B,Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for themanagement of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136:e137–e61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
33. Keidar S, Kaplan M, Lazarovich. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). Cardiovasc Res. 2007;73(3):463-9. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.09.006.
34. Leclézio A, Robinson J, Banerjee I. SARS-CoV-2: ACE inhibitors, disastrous or desirable? J Biomed Sci. 2020; 7(1):40–46. Doi: 10.3126/jbs.v7i1.29852
35. Hoffmann M, Weber HK, Schroeder S, Kruger N, Herrler T,Erichsen S et al. SARSCoV2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181:271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
36. Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B; 'Drugs, COVID-19' working group of the French Society of Pharmacology, Therapeutics. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. Ann Endocrinol (Paris). 2020 Jun;81(2-3):63-67. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.005.
37. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et al. ; Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. Am Heart J. 2020;226:49-59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002.

HIPERTENSÃO ARTERIAL E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ANÁLISE CRÍTICA DOS NOVOS FÁRMACOS

ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART FAILURE: CRITICAL ANALYSIS OF NEW DRUGS

Anderson Wilnes Simas Pereira[1], Beatriz Castello Branco Miranda[2], Bruno Wilnes Simas Pereira[2], Raphael Eltink Trad Coutinho[2]

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) permanece como uma das maiores causas de hospitalização e mortalidade dentre todas as doenças, sendo a hipertensão arterial um dos mais importantes fatores de risco para o seu desenvolvimento. Em virtude da relevância e prevalência dessa doença, um número recorde de estudos comparativos, além de novas classes terapêuticas, tem sido desenvolvido nos últimos anos para garantir ao médico maior flexibilidade no tratamento do seu paciente, com a finalidade de frear a progressão do remodelamento ventricular e reduzir a internação hospitalar, bem como os desfechos cardiovasculares. Nesse intuito, o presente artigo avalia diversas meta-análises recentemente publicadas, as quais comparam IECAs aos BRAs e indicam um melhor prognóstico associado aos IECAs na redução de mortalidade total e cardiovascular, provavelmente devido ao efeito adjuvante da bradicinina como cardioprotetor. No entanto, os BRAs ganharam novo destaque a partir de sua associação ao sacubitril, reduzindo eventos cardiovasculares como reinternação por IC e morte cardíaca quando comparados a um IECA. Este artigo de revisão busca realizar uma análise crítica todas as classes de anti-hipertensivos com função na IC, com base na evidência científica mais recente, discorrendo sobre seus mecanismos de proteção cardiovascular e de seus resultados na redução da morbimortalidade cardíaca.

Descritores: Insuficiência Cardíaca; Tratamento; Metanálise.

ABSTRACT

Heart Failure (HF) remains as one of the most important causes of both hospitalization and mortality among all diseases, with hypertension being one of the major factors of risk for its development. As a result of the relevance and prevalence of this disease, a record number of comparative studies, apart from new pharmacological classes, have been developed in the last few years to provide more flexibility to physicians on the process of choosing a proper treatment for patients, for the purpose of slowing ventricular remodeling and reducing hospitalization, as well as cardiovascular outbreaks. Within this context, the present study has examined recently published meta- analysis, which compared ACEi and ARBs, and indicates better prognosis of ACEi in the reduction of all-cause mortality and cardiovascular mortality, probably due to the effect of bradykinin as a cardioprotector. However, it is important to acknowledge that ARBs have gained new emphasis since it was associated with sacubitril, reducing cardiovascular events such as hospitalization for HF and cardiovascular death when compared to ACEi. This current revision article seeks to accomplish a critical analysis of all classes of antihypertensives that act on heart failure by analyzing the most recent scientific evidence, discoursing about its mechanisms of cardiovascular protection and its results in the reduction of cardiovascular mortality.

Keywords: *Heart Failure; Treatment; Meta-Analysis.*

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) permanece como importante causa de morbimortalidade, tendo sido responsável, apenas no ano de 2012, por 26.694 óbitos e por 21% de todas as internações decorrentes de quadros cardiovasculares no Brasil.[1] Como parte importante da fisiopatologia da IC, tem-se o desenvolvimento de alterações estruturais no miocárdio, as quais geram prejuízos no enchimento ventricular e na fração de ejeção (FE). Dentro desse panorama, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta-se como uma das principais etiologias da IC, sendo essencial o controle da pressão arterial para a melhora do prognóstico cardíaco.

1. Centro de Tratamento do Diabético, Hipertenso e Portador de Insuficiência Cardíaca (CADHI) de Cabo Frio, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina na Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Correspondência: Anderson Wilnes Simas Pereira. dr.andersonwilnes@gmail.com

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280127-34

FISIOPATOLOGIA: DA HIPERTENSÃO ARTERIAL À INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O desenvolvimento da IC envolve uma série de fatores complexos e de diferentes etiologias. No caso da IC de etiologia hipertensiva, a disfunção diastólica usualmente é a primeira manifestação da doença. Sua ocorrência se dá a partir de uma sobrecarga crônica da pressão arterial elevada, que conduz a um aumento da massa cardíaca por hipertrofia dos cardiomiócitos, reduzindo o volume sistólico e a distensibilidade cardíaca. Tais alterações comprometem o enchimento ventricular e, por consequência, provocam o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEn), definida pela fração de ejeção (FE) maior que 50%.[2]

No entanto, em pacientes com sobrecarga de volume (obesos ou portadores de doença renal crônica), assim como portadores de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) que mantém níveis pressóricos elevados, o processo de remodelamento ventricular evolui para dilatação das cavidades cardíacas, o que provoca prejuízo ao débito cardíaco (DC) e ocasiona insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), definida por FE menor que 40%. A elevação de marcadores cardíacos, tais como troponina T de alta sensibilidade e BNP/pró-BNP, aumentam os riscos dos pacientes com HVE de evoluírem para ICFEr.

Dentro desse contexto, de acordo com diretriz proposta pela European Society of Cardiology,[3] pacientes com FE entre 40 e 49% são classificados como portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi), definição que engloba tanto os que se encontram na transição da ICFEr para ICFEn após instituição de terapia adequada, quanto aqueles com IC em piora gradual do quadro clínico, progredindo de ICFEn para ICFEr. Tal diferenciação é importante para direcionar a terapia medicamentosa.

ESTÁGIOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Atualmente, segundo diretriz da American Heart Association (AHA) de 2013, a insuficiência cardíaca pode ser classificada em:

Estágio A: paciente hipertenso com disfunção diastólica, mas sem alterações estruturais no ventrículo esquerdo.

Estágio B: paciente hipertenso com alterações estruturais na musculatura cardíaca, mas sem sinais e sintomas de IC.

Estágio C: paciente hipertenso com alterações estruturais no miocárdio, sinais e sintomas prévios ou atuais de IC.

Estágio D: paciente hipertenso com alterações cardíacas estruturais e quadro refratário ao tratamento.

METAS PRESSÓRICAS

As metas pressóricas no tratamento medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica (HAS) têm sido abordadas por uma série de importantes estudos internacionais, tais como o estudo HOT, o estudo HYVET e, mais recentemente, o estudo SPRINT.

O estudo SPRINT comparou os benefícios do controle pressórico mais intensivo (PAS < 120mmHg) ao controle padrão (PAS < 140mmHg) em pacientes hipertensos com risco cardiovascular elevado. No entanto, foi precocemente interrompido após o grupo com tratamento mais rigoroso da PA apresentar um índice significativamente menor de desfechos cardiovasculares compostos em comparação ao grupo-controle. A mortalidade em decorrência de acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e IC também foi menor no grupo em tratamento intensivo. Em contrapartida, a ocorrência de eventos adversos, tais como hipotensão arterial, lesão renal aguda, síncope e hipocalemia foi mais prevalente no grupo com tratamento mais rigoroso da PA.[4,5]

Pacientes com doença arterial coronariana (DAC) merecem especial atenção no que tange às metas pressóricas. Nesses pacientes não é recomendado controle pressórico rigoroso (PA < 120/70 mmHg), devido ao aumento do risco de eventos isquêmicos relacionados à lesão miocárdica por hipoperfusão coronariana. A recomendação é a mesma para pacientes idosos, haja visto o risco aumentado de hipotensão postural nessa população.[6,7]

Em decorrência dos resultados clínicos presentes na literatura, há uma tendência em se recomendar controle pressórico inferior a 130/80 mmHg para pacientes com risco cardiovascular elevado, mantendo a pressão arterial superior a 120/70 em pacientes idosos ou com DAC. Pacientes hipertensos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular baixo a moderado devem ter como meta pressórica PA <140/90 mmHg.[6-8] As metas pressóricas em paciente com IC, por outro lado, permanecem divergindo na literatura. Atualmente, recomenda-se que as metas pressóricas para pacientes com IC sejam semelhantes àquela recomendada para pacientes com elevado risco cardiovascular (PAS entre 120 e 130 mmHg).

Em pacientes com IC avançada, na qual o quadro de cardiomiopatia dilatada gera comprometimento significativo da fração de ejeção, é comum a ocorrência de PAS baixa mesmo em indivíduos previamente hipertensos. Tal observação pode ser explicada pelo grave comprometimento do ventrículo esquerdo, evento que culmina em reduzido débito cardíaco e hipotensão arterial, o que caracteriza, dessa forma, um quadro conhecido como "hipertensão decapitada". Para esses pacientes, têm-se dificuldade no controle da pressão por introdução terapêutica otimizada para insuficiência cardíaca a partir de fármacos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) e betabloqueadores (BBs). A redução mais intensa da PAS está relacionada com maior taxa de mortalidade, principalmente em pacientes com PAS menor que 100 mmHg, em comparação com o grupo de pacientes com nível médio de PAS entre 130 e 139 mmHg. Esse fato pode ser justificado pela capacidade do ventrículo esquerdo de manter o DC por meio da manutenção de PAS média mais elevada.[2,9-11]

ESCOLHA DO AGENTE ANTI-HIPERTENSIVO

A escolha do tratamento anti-hipertensivo adequado, para que este obtenha real eficácia terapêutica, deve levar em consideração alguns parâmetros específicos. Muito além de atingir metas pressóricas, é preciso considerar a proteção adicional dos órgãos-alvo, a preferência por medicamentos com meia vida longa e de dose única diária, os quais aumentam a adesão à terapia vigente, e, não menos importante, a realidade socioeconômica do paciente, especialmente dos que dependem do Sistema Único de Saúde. Tais parâmetros devem sempre ser considerados no momento de escolha do agente hipertensivo,

o que, no entanto, nem sempre consiste em tarefa fácil, uma vez que os medicamentos mais novos e eficazes nem sempre são acessíveis para a população mais carente.

O aumento da disponibilidade e variedade das associações fixas (IECA / BRA + BCC, IECA / BRA + diurético, dentre outras menos utilizadas) reduz a polifarmácia e aumenta a adesão ao tratamento. Tais associações já são sugeridas, como terapia inicial e começando com baixas doses, para pacientes em estágio I de hipertensão arterial que tenham riscos de moderado a grave, ou para os pacientes nos estágios II e III. O aumento da dose ou a administração de um terceiro fármaco consistem no próximo passo, o qual é indicado para os casos em que a associação fixa não é suficiente para o controle adequado da pressão arterial. Alguns modelos de tratamento baseados na associação das três classes de anti-hipertensivos (IECA / BRA + diurético tiazídico + BCC) vêm sendo adotados no hipertenso usual. A associação da espironolactona pode ser utilizada como quarta droga nos casos de hipertensão arterial resistente, e os betabloqueadores, por sua vez, podem ser adotados para os casos de hipertonia adrenérgica.[12]

Em relação ao tratamento do paciente hipertenso com disfunção ventricular, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é de suma importância para reduzir o remodelamento do ventrículo esquerdo. Meta-análises comparando os IECAs aos BRAs foram recentemente publicadas. Tais estudos indicaram um melhor prognóstico associado ao uso dos IECAs, provavelmente devido ao efeito adjuvante da bradicinina como cardioprotetor.[13]

Os BRAs ganharam, no entanto, novo destaque a partir de sua associação ao sacubitril, reduzindo desfechos cardiovasculares como reinternação por IC e morte cardíaca quando comparados a um IECA.[12] Betabloqueadores de terceira geração, os quais se destacam por apresentar propriedades vasodilatadoras mediadas por inibição dos receptores alfa ou elevação de óxido nítrico, são importantes no tratamento da disfunção ventricular. A troca do diurético tiazídico por um diurético de alça também é comum após o diagnóstico de IC descompensada, e se justifica pela necessidade de um maior poder diurético para contrabalancear tanto a retenção salina dos membros inferiores, quanto a congestão pulmonar. A espironolactona, apesar de consistir em um diurético fraco e usualmente complementar à terapêutica com diuréticos de alça, exerce importante papel na modulação do SRAA, contribuindo para resultados mais positivos quando considerados os principais desfechos cardiovasculares.[14]

Portanto, o presente artigo destaca que o ajuste fino das terapias medicamentosas e de suas associações é necessário para trazer estabilidade ao quadro clínico dos pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente dos que já apresentam disfunção sistólica grave. Hipotensão arterial, retenção hidrossalina, bradicardias e bloqueios atrioventriculares são fatores que devem ser manejados de maneira adequada nesse processo, sobretudo quando associados a fatores não medicamentosos, tais como restrição ao consumo diário de sódio, alcance do peso corpóreo ideal e manutenção do nível de atividade física adequado. (Figura 1)

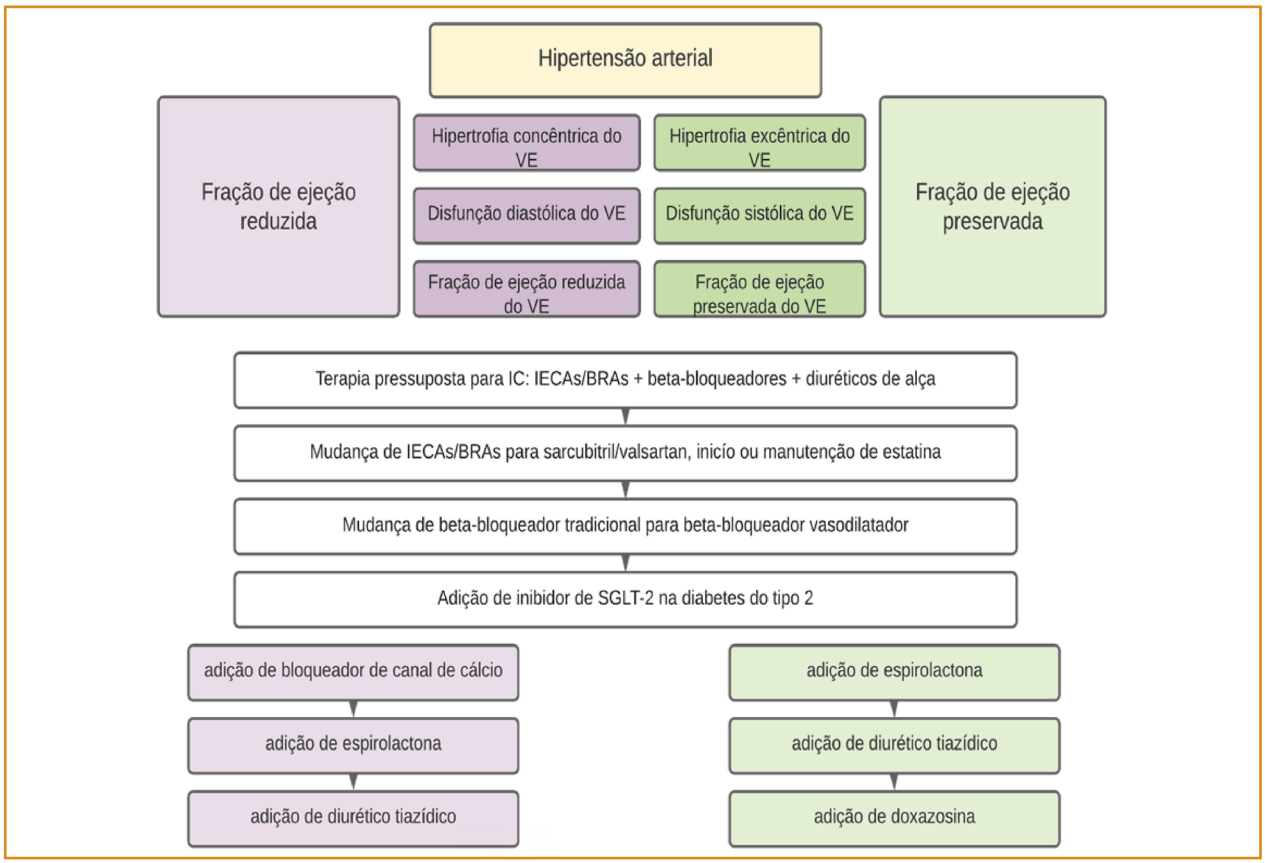


Figura 5. Fluxograma de agentes anti-hipertensivos. IC: insuficiência cardíaca; IECAs: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRAs: bloqueadores de receptores de angiotensina; SGLTs:cotransportador sódio-glicose. Adaptado de Messerli (2017).2

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Em virtude de seu efeito vasodilatador e cardioprotetor, a supressão do SRAA por meio de inibição farmacológica da ECA está associada a melhora do prognóstico clínico do paciente, efetivamente reduzindo o risco de morte em hipertensos.[13] A inibição da enzima conversora apresenta, ao menos, duas vias através das quais exerce seu efeito anti-hipertensivo. Em primeira análise evidencia-se a inibição da formação de angiotensina II e, consequentemente, de seus efeitos vasoconstritores e promotores da disfunção endotelial, com destaque para a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e aumento da formação de espécies reativas de oxigênio. Um segundo mecanismo se baseia no fato da ECA ser responsável, ainda, pela degradação do peptídeo vasoativo bradicinina. No endotélio, a ativação dos receptores B2R por meio de ligação com a bradicinina induz a liberação de NO e prostaglandinas, importantes promotores da vasodilatação e da atividade anti-inflamatória vascular. A eficácia dos IECAs no tratamento de doentes hipertensos, bem como na prevenção de insuficiência cardíaca, está, portanto, centrada tanto em seu duplo efeito vasodilatador, quanto nos efeitos anti-inflamatórios mediados pela bradicinina.[15]

O emprego dos IECAs para o tratamento da hipertensão encontra amplo respaldo na literatura científica. A análise conduzida por L.C. van Vark et al.[16] demonstrou redução de 10% na mortalidade de pacientes hipertensos utilizando algum IECA. Estes achados estão em concordância com o estudo meta-analítico desenvolvido por Salvador et al.[13], cujos resultados apontam para reduções de mortalidade, em decorrência do tratamento com IECA, semelhantes às obtidas pela equipe de van Vark.

A utilização de inibidores da ECA para o tratamento de ICFEn carece de embasamento científico conclusivo. A análise pioneira feita por Emdin et al.[17] , no entanto, indica redução de 12% no risco de hospitalização para pacientes com ICFEn tratados pela associação de IECA e antagonista dos receptores de aldosterona (ARA), como recomendado pela diretriz de hipertensão para tratamento de ICFEr.[12] No que se refere ao tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40%, Emdin et al. atribuem, ainda, reduções amplas na mortalidade geral (26%), mortalidade cardiovascular (22%), e hospitalização (30%), à terapia por bloqueio farmacológico direto do SRAA.[16] Os dados divulgados indicam resposta aumentada aos inibidores do SRAA na IC com frações de ejeção mais baixas e demonstram a importância dos iECAs, sobretudo no tratamento da ICFEr.

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Os bloqueadores dos receptores AT_1 de angiotensina II (BRAs) abrangem uma classe de fármacos que, apesar de consolidada, tem sido apontada, em geral, como terapia menos eficaz quando comparada a outros tipos de medicamentos, a exemplo dos IECAs, no tratamento da hipertensão e IC.

A lógica na qual se baseia a utilização dos BRAs está pautada na capacidade do fármaco de bloquear seletivamente os receptores AT_1 da angiotensina II (Ang II). Nesse sentido, a evidência científica atualmente disponível sustenta o fato de que a ligação entre Ang II e receptores AT_1 atua facilitando ou deflagrando processos endógenos relacionados ao aumento tanto da pressão arterial, quanto da frequência cardíaca, com destaque para vasoconstrição, estímulo à síntese e liberação de aldosterona, aumento da reabsorção de sódio e água nos rins, e potencialização da atividade simpática no sistema nervoso central. Um eventual desequilíbrio no SRAA, comum em pacientes com doença cardiovascular em evolução, pode ser contrabalanceado, dessa forma, pela administração de um BRA. A medicação age bloqueando a ativação dos receptores AT_1 e, secundário a este bloqueio, elevando os níveis circulantes de Ang II, as quais tendem a se ligar aos receptores AT_2, antagonistas dos receptores AT_1, promovendo vasodilatação e redução da pressão arterial.[17]

Os efeitos fisiológicos dos BRAs quando comparados a outras classes medicamentosas, no entanto, não se traduzem em melhoria substancial no prognóstico de pacientes hipertensos. Quanto a isso, L.C. van Vark et al.[18] indica ausência de eficácia do BRA *versus* placebo na redução da mortalidade de pacientes hipertensos, enquanto a terapia com IECA foi relacionada a uma redução de 10% do mesmo fator prognóstico; tais resultados ganharam força com a posterior publicação da análise de Salvador et al.[13], a qual obteve resultados muito semelhantes.

Em relação ao tratamento tanto da ICFEn, quanto da ICFEr, a literatura científica indica pouca diferença na comparação entre IECA ou BRA quando se considera a melhora do prognóstico para os principais desfechos clínicos, apesar de apontar para resultados ligeiramente mais positivos com o uso de IECAs.[19-21]

Portanto, considerando a evidência científica vigente, o uso de BRA em substituição à terapia com IECA é mais indicado quando o paciente apresenta algum sinal de intolerância ao inibidor da enzima conversora, seja este sintoma uma tosse seca persistente ou, muito raramente, a formação de angioedema.[22]

SACUBITRIL/VALSARTANA

Recentemente descoberta, a associação farmacológica sacubitril/valsartana (sac/val), medicamento que visa concomitantemente inibir a neprilisina (NEP) e atuar como antagonista dos receptores AT_1 da angiotensina II, têm demonstrado surpreendente eficácia no que se refere ao tratamento da insuficiência cardíaca com ou sem hipertensão arterial. A associação de ambos os fármacos em um único medicamento possui benefícios que vão além da redução da polifarmácia.

A inibição da neprilisina, enzima responsável pela degradação de peptídeos natriuréticos, aumenta a disponibilidade desses peptídeos e potencializa seus efeitos vasodilatadores. Os peptídeos natriuréticos promovem vasodilatação por mecanismos diretos e indiretos. A via direta consiste em estimular a guanilato ciclase particulada a produzir GMPc, enquanto as vias vasoativas indiretas se baseiam, sobretudo, em inibir a reabsorção de sódio nos túbulos proximais e distais do néfron, inibir as vias simpáticas responsáveis pela secreção de endotelina e, *in vitro*, promover a involução do remodelamento cardíaco observado na IC.[21]

A associação de antagonistas do SRAA a inibidores da NEP

se faz vital para a eficácia do fármaco. A neprilisina catalisa a conversão de angiotensina I em angiotensina (1-7), com a inibição da NEP acarretando o aumento dos níveis de angiotensina II e, consequentemente, de seus efeitos cardiovasculares nocivos. É importante ressaltar, ainda, que a neprilisina, assim como a ECA, contribui para a degradação da bradicinina. O sacubitril/valsartana deve sua eficácia, dessa forma, tanto aos efeitos cardioprotetores e vasodilatadores da bradicinina, quanto ao aumento da concentração de peptídeos natriuréticos endógenos sem a consequente potencialização dos efeitos relacionados aos níveis aumentados de angiotensina II.[21]

O sac/val consiste em um medicamento desenvolvido, sobretudo, para atuar na terapêutica da IC. A literatura científica enfatiza, no entanto, que a escolha deste fármaco deve levar em consideração o grau de comprometimento da fração de ejeção ventricular, principalmente no que se refere à ICFEn. Nesse contexto, o ensaio clínico PARAGON-HF,[22] apesar de concluir que o uso de sacubitril/valsartana não resulta em quedas significativas nas taxas de hospitalização por IC e no número de mortes por causas cardiovasculares, indica potencial benefício da associação quando aplicada a dois grupos específicos: pacientes com fração de ejeção variando entre 45% e 57% e mulheres. Tais dados corroboram os achados da análise de Kuno et al.,[20] a qual, por meio de comparações indiretas entre os diferentes tipos de bloqueadores do SRAA, conclui que o sac/val promove redução no número de hospitalizações por IC que, apesar de modesta, não ocorre com outros inibidores do SRAA em pacientes com ICFEn.

O uso do sacubitril/valsartana no tratamento da ICFEr encontra ainda maior respaldo na literatura científica. Nesse sentido, Burnett et al.[21] obtiveram, por meio de comparação indireta entre resultados de 57 ensaios clínicos, dados que apontam para a combinação sac/val + BB + ARA como a terapia mais eficaz para o tratamento da ICFEr, reduzindo em 63% a mortalidade em comparação com placebo. A análise de Burnett et al. apresenta, ainda, uma redução de 29% na mortalidade de pacientes tratados com sac/val *versus* placebo, desfecho semelhante ao que já havia sido previamente publicado por McMurray et al.[23] (28%), e em consonância com a meta-análise desenvolvida por W. Xie et al.[24] , estudo que aponta para a associação entre sacubitril e valsartana como tendo a maior probabilidade de ser a terapia mais eficaz no que se refere à redução da mortalidade e do risco de hospitalização em pacientes com ICFEr.

BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores não são os anti-hipertensivos mais prescritos no tratamento da hipertensão arterial não complicada sendo, de fato, preteridos pelos iECAs, BRAs, BCCs e diuréticos. No entanto, à medida que o ventrículo esquerdo sofre remodelamento, avançando a cardiopatia hipertensiva e, principalmente, a cardiopatia excêntrica com disfunção sistólica, os benefícios dos betabloqueadores com função vasodilatadora tornam-se inequívocos. O bloqueio, por meio destes, dos receptores adrenérgicos β1 gera redução tanto do cronotropismo, quanto do inotropismo cardíaco, agindo, ainda, nas células justaglomerulares renais, nas quais é inibida a liberação de renina, e na readaptação dos barorreceptores, reduzindo a quantidade de catecolaminas liberadas nas sinapses nervosas.[25]

Já o efeito vasodilatador se difere dentre os betabloqueadores: enquanto o carvedilol e o bisoprolol têm sua vasodilatação através do bloqueio dos receptores α1, o nebivolol tem seu efeito vasodilatador no aumento da produção e redução da degradação do óxido nítrico. Quanto à seletividade nos receptores β1, nebivolol e bisoprolol são ultrasseletivos, enquanto o carvedilol é pouco seletivo, uma vez que age no bloqueio dos receptores adrenérgicos β1 e β2, sendo, por esse motivo, inadequado seu uso em pacientes pneumopatas, diabéticos e portadores de disfunção erétil. A ponderação de tais particularidades apresenta vital importância na escolha do betabloqueador ideal para o paciente hipertenso portador de insuficiência cardíaca.[25,26]

Os novos BBs com função vasodilatadora ocasionam acentuada redução da pressão arterial na raiz da aorta, notadamente o nebivolol, o que contribui para a proteção cardiovascular, diferentemente dos betabloqueadores de 1ª geração como o atenolol. Os BBs de terceira geração são utilizados tanto para ICFEn, por estarem associados à melhora do enchimento ventricular esquerdo através de redução da frequência cardíaca, quanto para ICFEr, em virtude de estarem relacionados à melhora da fração de ejeção e do débito cardíaco por meio do bloqueio dos receptores β1, associada ao efeito vasodilatador dessa classe.[25,26]

Em um paciente "virgem do betabloqueador", é recomendado que se inicie a administração do medicamento com baixa dosagem, a qual deve ser aumentada a cada 2 a 4 semanas conforme melhora clínica do paciente, até atingir a dose máxima da medicação, limitada pelo risco de desenvolvimento de hipotensão arterial, bradicardia e bloqueios intracavitários.[27]

A evidência científica mais recente associa o uso de BB, quando associado a outras classes farmacológicas, à redução de internação hospitalar, morte cardiovascular e mortalidade total nos pacientes com insuficiência cardíaca, sendo essa proteção ainda mais exuberante quando são considerados desfechos cardiológicos como fibrilação atrial crônica com elevada resposta ventricular, doença coronariana ou infarto do miocárdio, aneurisma da aorta ou hiperatividade adrenérgica com taquicardia sinusal. Os BBs são utilizados, ainda, em pacientes isquêmicos com insuficiência cardíaca para o tratamento de taquiarritmias do nó atrioventricular e de arritmias ventriculares.[27]

DIURÉTICOS

Os diuréticos de alça, representados principalmente pela furosemida e pela bumetanida, têm seu mecanismo de ação relacionado à inibição do transportador NaK2Cl, presente na membrana apical das células do epitélio da alça de Henle, nos néfrons. Tais medicamentos atuam inibindo a reabsorção de sódio e cloro na membrana dessas células, o que resulta em aumento da osmolaridade do líquido no túbulo coletor e, consequentemente, maior excreção de líquidos pelo néfron, com impacto na redução do volume de líquido extracelular. São utilizados, principalmente, com o intuito de reduzir sintomas de congestão pulmonar e sistêmica em pacientes com IC e sobrecarga de volume que apresentem hipervolemia e edema.[28]

Os diuréticos tiazídicos, representados principalmente por

hidroclorotiazida e clortalidona, também são administrados em quadros de descompensação da IC, além de serem amplamente utilizados para o controle pressórico em pacientes hipertensos. Seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da reabsorção dos íons sódio e cloro nos túbulos contorcidos distais do néfron, intensificando a osmolaridade do líquido tubular e, por consequência, aumentando a excreção renal de água. Não são recomendados para pacientes que apresentem doença renal crônica (DRC) com ritmo de filtração glomerular abaixo de 30mL/min sendo, nesses casos, o diurético de alça a melhor escolha para compensação do quadro hipervolêmico.[28,29]

Os diuréticos poupadores de potássio, por sua vez, têm seu uso contínuo mais bem estabelecido na literatura, com efeitos importantes tanto relacionados à mortalidade, quanto à ocorrência de hospitalização, especialmente quando utilizados em associação com IECA/BRA e betabloqueadores em pacientes com ICFEr. O principal medicamento da classe dos diuréticos poupadores de potássio é a espironolactona, a qual possui mecanismo de ação relacionado à inibição competitiva da ligação da aldosterona ao seu receptor, no túbulo contorcido distal, impedindo a reabsorção de sódio e aumentando a reabsorção de potássio no túbulo contorcido distal.[30]

Dessa forma, o uso da espironolactona favorece o controle adequado dos íons séricos do paciente, especialmente do potássio. Esse fármaco é indicado para pacientes que apresentem IC sintomática (classes funcionais II a IV), com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Estudos mais recentes têm mostrado efeito benéfico da espironolactona no tratamento de ICFEn, principalmente relacionado à redução no número de hospitalizações.[30]

VASODILATADORES DIRETOS (HIDRALAZINA E DINITRATO DE ISOSSORBIDA)

A hidralazina é um vasodilatador arterial com efeito na musculatura lisa vascular,[31] atuando na diminuição da resistência sistêmica periférica, redução da pós-carga cardíaca e facilitação do esvaziamento ventricular, contribuindo para o aumento do volume sistólico e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.[32] O dinitrato de isossorbida, por outro lado, consiste em um venodilatador com efeito na redução da pré-carga cardíaca, melhorando, pois, o quadro do paciente com insuficiência cardíaca congestiva.

Apesar de alguns ensaios terem demonstrado uma atuação favorável de ambos os medicamentos quando utilizados individualmente, benefícios significativos só foram encontrados com a utilização conjunta dos dois fármacos. Evidências obtidas por meio de ensaios clínicos evidenciaram o potencial da associação medicamentosa na redução da mortalidade e da taxa de internação de pacientes com quadros de IC, sobretudo em estágios III e IV.

O ensaio *Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial I*, de 1986, demonstrou a influência do uso conjunto de hidralazina e dinitrato de isossorbida em comparação com a administração de placebo e de prazosina, um bloqueador dos receptores alfa-adrenérgicos, na redução da mortalidade em grupos de pacientes com insuficiência cardíaca de leve a moderada. O número de mortes entre os pacientes diminuiu em 38% após um ano, 25% após dois anos e 28% após o período completo do estudo, de média correspondente a 2,3 anos.[33]

Já o *African-American Heart Failure Trial*, ocorrido em 2004, foi organizado com o intuito de avaliar a eficácia da associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida *versus* placebo em pacientes negros com insuficiência cardíaca de cllasse III ou IV e que já tivessem tido acesso prévio à terapia medicamentosa.[36] Após 10 meses de estudo, observou-se que o tratamento de proposto reduziu drasticamente a mortalidade (decréscimo de 43%) e o risco de hospitalização (decréscimo de 33%)[34] o que demonstrou, portanto, que a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida com o tratamento padrão para ICFEr tem o potencial de aumentar, de forma muito significativa, a taxa de sobrevivência de pacientes afro-americanos com IC avançada.

Diante de tais evidências, depreende-se que as recomendações feitas pela European Society of Cardiology (ESC), em 2016, e pela American Heart Association e American College of Cardiology (AHA/ACCF), em 2013, são acertadas. Recomenda-se o uso da combinação de vasodilatadores diretos em dois casos: o primeiro, em pacientes sintomáticos com ICFEr que não podem tolerar IECAs ou BRAs, ou que possuem contraindicação para esses medicamentos. O segundo, quando os pacientes a serem tratados forem negros e apresentarem ICFEr de classes III ou IV, após a otimização de terapias com IECAs, beta bloqueadores e antagonistas da aldosterona, com o intuito de reduzir o risco de hospitalização e morte desses pacientes.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs), tais como diltiazem, amlodipina e felodipina, consistem em fármacos de primeira linha para o tratamento anti-hipertensivo. Os BCCs consistem em vasodilatadores arteriais capazes de mediar a interrupção do fluxo intracelular de cálcio e, consequentemente, de alterar o tônus vascular, causando vasodilatação, redução na resistência vascular sistêmica e, finalmente, redução da PA.[35]

Suspeita-se, no entanto, que muitos mecanismos de ação dos BCCs contribuam para o desenvolvimento da IC. A longo prazo, a ativação simpática causada pela administração do fármaco parece estar associada à geração de estresse miocárdico, com o acúmulo de catecolaminas, efeito associado à ação do medicamento, sendo prejudicial à performance dos cardiomiócitos.[36,37]

Análises feitas pelo *Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group* (1988)[38] mostram que a administração de diltiazem aumentou, de forma significativa, a mortalidade em pacientes com congestão pulmonar e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida após infarto do miocárdio. O estudo também mostrou que a aparição de insuficiência cardíaca foi bem maior em pacientes que utilizavam diltiazem (21%) na comparação com os indivíduos tratados com placebo (12%).

A amlodipina e a felodipina, por sua vez, não afetaram de forma significativa a sobrevivência em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.[39,40] Nesses estudos, no entanto, a administração desses medicamentos foi relacionada a um aumento na incidência de edema pulmonar.

Portanto, a utilização dos BCCs no tratamento da IC é indicada somente para os casos em que o paciente se mantém hipertenso apesar do tratamento vigente, com o objetivo de alcançar as metas pressóricas, devendo ser preferencialmente empregados a amlodipina ou a felodipina.

INIBIDORES DA SGLT2

Em decorrência de seu papel na reabsorção de glicose e sódio nos túbulos proximais do néfron, o cotransportador SGLT2 consiste em importante modulador do equilíbrio hemodinâmico e, por isso, objeto de pesquisa no desenvolvimento de terapêuticas para o diabetes *melitus* tipo II e, mais recentemente, para o tratamento da IC.

As consequências fisiológicas do uso de inibidores da SGLT2 vão além da atividade anti-hiperglicêmica associada ao aumento da glicosúria e do estímulo à natriurese, com a redução do peso corporal e a diminuição da PA consistindo em fatores também importantes para a melhora da hemodinâmica cardiovascular. É muito provável, no entanto, que mecanismos ainda em investigação e mediados, também, pela inibição da SGLT2, tais como diminuição da concentração miocárdica intracelular de sódio, aumento do cálcio mitocondrial e intensificação da produção de cetonas mediada por aumento dos níveis de glucagon, desempenhem papel sinérgico na proteção cardiovascular.[41]

A inibição do SGLT2 tem resultado, dessa forma, em melhoras expressivas do prognóstico de pacientes com ICFEr. Zannad et al.[42] analisaram os resultados de dois grandes ensaios clínicos orientados para a testagem, em indivíduos com ou sem diabetes mellitus tipo II, dos efeitos relacionados à inibição do SGLT2 no tratamento de pacientes com ICFEr. A comparação estatística desenvolvida pela equipe aponta para reduções de morte cardiovascular (14%), hospitalização por IC (30%), e desfechos associados à função renal (38%), em decorrência do uso de algum inibidor da SGLT2.

Novos ensaios clínicos, no entanto, devem ser desenhados com o intuito tanto de corroborar ou desafiar a aparente eficácia da inibição da SGLT2 na melhora do prognóstico para o tratamento da ICFEr, quanto de verificar a segurança e o efeito a longo prazo do fármaco.

PONTOS-CHAVE

- ICFEn é a insuficiência cardíaca com FE > 50%; ICFEr, com FE < 40%; ICFEi é a insuficiência cardíaca com FE intermediária, entre 40 e 50%.
- A IC pode ser dividida em estágios A, B, C e D.
- A "hipertensão arterial decapitada" consiste na ICFEr avançada, evoluindo com hipotensão arterial pela falência de bomba cardíaca.
- As meta-análises apreciadas que comparavam os IECAs aos BRAs indicaram um melhor prognóstico associado aos IECAs, sobretudo quanto a redução de mortalidade total e cardiovascular, provavelmente devido ao efeito adjuvante da bradicinina como cardioprotetor.
- Os BRAs ganharam novo destaque a partir de sua associação ao sacubitril, reduzindo desfechos cardiovasculares como reinternação por IC e morte cardíaca quando comparados a um IECA.
- A espironolactona tem sido classicamente utilizada nos pacientes com ICFEr. No entanto, estudos mais recentes têm mostrado efeito benéfico deste medicamento no tratamento de ICFEn, principalmente relacionado à redução no número de hospitalizações.
- A associação hidralasina + nitrato pode ser usada como adjuvante em afrodescendentes após terapêutica para IC padrão estar otimizada.
- Os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser utilizados com o intuito de alcançar as metas pressóricas no paciente hipertenso com IC.
- Os inibidores da SGLT2 reduzem internação por IC, morte cardiovascular e desfechos associados à falência renal.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def
2. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. JACC Heart Fail. 2017 Aug;5(8):543-551. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.012. Epub 2017 Jul 12. Erratum in: JACC Heart Fail. 2017 Dec;5(12):948.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30;: PMID: 27206819.
4. De Abreu AP, Da SilvaGV, Drager LF. Análise crítica dos Estudos ACCORD versus SPRINT Resultados e metas pressóricas. Rev. bras. Hipertens. 2016:23(1):2-7.
5. Sprint Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373(22):2103-16.
6. Pires NF, De Faria AP, Modolo R. Hipertensão arterial em pacientes com doença arterial coronariana metas pressóricas. Rev. bras. Hipertens. 2016:23(1):8-15.
7. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2016;107(3).
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014 Dec;32(12):2285-95. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 8;70(6):776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025. Epub 2017 Apr 28.
10. Belyavskiy E, Pieske-Kraigher E, Tadic M.. Blood pressure control in heart failure: Is everything black and white?. JCH. 2019;21(8):1132-34.
11. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA,et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018 Sep;111(3):436-539. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180190. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2019 Jan;112(1):116. .
12. Nielsen PM, Grimm D, Wehland M, Simonsen U, Krüger M. The Combination of Valsartan and Sacubitril in the Treatment of Hypertension and Heart Failure - an Update. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Jan;122(1):9-18. doi: 10.1111/bcpt.12912..
13. Salvador GL, Marmentini VM, Cosmo WR, Junior EL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality compared to angiotensin receptor

blockers: Systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2017 Dec;24(18):1914-1924. doi: 10.1177/2047487317728766. Epub 2017 Sep 1 .

14. Xiang Y, Shi W, Li Z, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (Baltimore). 2019 Mar;98(13):e14967. doi: 10.1097/MD.0000000000014967.
15. Ancion A, Tridetti J, Nguyen Trung ML, Oury C, Lancellotti P. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril. Cardiol Ther. 2019 Dec;8(2):179-191. doi: 10.1007/s40119-019-00150-w.
16. Emdin CA, Callender T, Cao J, McMurray JJ, Rahimi K. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure. Am J Cardiol. 2015 Jul 1;116(1):155-61. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.052.
17. Contreras F, de la Parte MA, Cabrera J, Ospino N, Israili ZH, Velasco M. Role of angiotensin II AT1 receptor blockers in the treatment of arterial hypertension. Am J Ther. 2003 Nov-Dec;10(6):401-8. doi: 10.1097/00045391-200311000-00005.
18. 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 Aug;33(16):2088-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075.
19. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. 2017 Nov;4(4):402-408. doi: 10.1002/ehf2.12204 .
20. Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, Briasouli A, Takagi H, Briasoulis A. Meta-Analysis Evaluating the Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Outcomes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Am J Cardiol. 2020 Apr 15;125(8):1187-1193. doi: 10.1016/j.amjcard.
21. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. Circ Heart Fail. 2017 Jan;10(1):e003529. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.
22. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475794..
23. McMurray J, Packer M, Desai A, et al.; PARADIGM-HF Committees and Investigators. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. Eur Heart J. 2015 Feb 14;36(7):434-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu455.
24. Xie W, Zheng F, Song X, Zhong B, Yan L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis. Int J Cardiol. 2016 Feb 15;205:65-71. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.12.010.
25. Do Vale G, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JÁ, Padovan J. Three generations of β-blockers: history, class differences and clinical applicability. Current hypertension reviews. 2019;15(1):22-31.
26. Cruickshank JM. Beta-blockers and heart failure. Indian Heart J. 2010;62(2):101-10.
27. Cruickshank JM. The role of beta-blockers in the treatment of hypertension. In: Hypertension: from basic research to clinical practice. Springer, Cham, 2016. p. 149-166.
28. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1964-1975. doi: 10.1056/NEJMra1703100. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):492.
29. Sica DA, Gehr TWB, Frishman WH. Use of Diuretics in the Treatment of Heart Failure in Older Adults. Heart Fail Clin. 2017 Jul;13(3):503-512. doi: 10.1016/j.hfc.2017.02.006.
30. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731..
31. Knowles HJ, Tian YM, Mole DR, Harris AL. Novel mechanism of action for hydralazine: induction of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by inhibition of prolyl hydroxylases. Circ Res. 2004 Jul 23;95(2):162-9. doi: 10.1161/01.RES.0000134924.89412.70.
32. Nyolczas N, Dékány M, Muk B, Szabó B. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Adv Exp Med Biol. 2018;1067:31-45. doi: 10.1007/5584_2017_112..
33. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986 Jun 12;314(24):1547-52. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
34. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004 Nov 11;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934. Epub 2004 Nov 8. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1276..
35. Shields DL. Calcium channel blockers as initial therapeutic agents in hypertension: relationship to incident heart failure. Biol Res Nurs. 2014 Jul;16(3):266-77. doi: 10.1177/1099800413494760. .
36. de Champlain J, Karas M, Assouline L, et al. Effects of valsartan or amlodipine alone or in combination on plasma catecholamine levels at rest and during standing in hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 Mar;9(3):168-78. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.05938.x.
37. Katzung BG,Chatterjee K. Vasodilators and the treatment of angina pectoris. Basic and clinical pharmacology. 2012:7:20-5.
38. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med. 1988;319(7):385-92. doi: 10.1056/NEJM198808183190701. .
39. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. Circulation. 1990;82(6):1954-61. doi: 10.1161/01.cir.82.6.1954.
40. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation. 1997;96(3):856-63. doi: 10.1161/01.cir.96.3.856.
41. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 2017 Oct 24;136(17):1643-1658. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR

CENTRAL BLOOD PRESSURE AND CARDIOVASCULAR RISK

Lucélia Batista Cunha Magalhães[1], Magno Conceição das Mercês[1,2], Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel[3]

RESUMO

Pressão Central, como o nome indica, é uma medida hemodinâmica semelhante a pressão arterial convencional porem avaliada de forma indireta por equipamento especifico, que avalia estes parâmetros na saída do sangue na raiz da aorta. Esta medida tem uma maior confiabilidade pois prediz de forma mais acurada os riscos de adoecimento e morte cardiovascular. Isto ocorre, pois a a onda de pulso (OP) ao percorrer os trajetos arteriais sofrem ampliações e importantes modificações no seu contorno deformando o valor original. Embora seja mais precisa em valores, ainda não é usado de rotina na pratica clinica por razoes de custos dos seus equipamentos e provavelmente por exigir habilidades maiores que as medidas captadas pelo equipamentos de mensuração periférica.

Descritores: Pressão central; Risco Cardiovascular; Fisiologia da Onda de Pulso.

ABSTRACT

Central pressure, as the name implies, is a hemodynamic measure similar to conventional blood pressure, but indirectly assessed by specific equipment, which evaluates these parameters at the blood outlet at the root of the aorta. This measure has greater confidence because it more accurately predicts the risks of cardiovascular disease and death. This occurs because the pulse wave (OP) when traversing the arterial paths provides enlargements and modifications in its contour, deforming the original value. Although it is more precise in terms of values, it is not yet routinely used in clinical practice for reasons of the cost of its equipment and probably because it requires greater needs than measures captured by peripheral measurement equipment.

Keywords: *Central Pressure; Cardiovascular Risk; Pulso Wave Psysiology.*

INTRODUÇÃO

A pressão arterial é uma medida da força que o coração utiliza para bombear o sangue pelo corpo, juntamente com os diferentes tipos de artérias, com o objetivo de manter irrigados todos os órgãos e tecidos. É um componente fundamental da vida. É um mecanismo muito complexo manter o fluxo sanguíneo adequado para todo o organismo, sem desperdício de energia, em momentos muito diferentes e com necessidades que variam desde um sono profundo a uma grande reação de luta ou fuga.

Os componentes mais utilizados habitualmente para expressar essa medida são a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), pressão de perfusão tecidual ou pressão média (PM) e a pressão de pulso (PP), seu componente pulsátil propriamente dito. Todos estes componentes descritos têm seus próprios significados e elementos constitutivos e participam de forma peculiar e integrada da onda do pulso (OP). Esta onda possibilita a medição destes componentes entre outros, através de fórmulas. A cada dia tem sido crescente o entendimento sobre a forma do pulso e a sequência destas formas no tempo e os diferentes prognósticos das medidas centrais quando comparadas com as medidas periféricas mais habituais.

Podemos teoricamente medir esta força/pressão em qualquer território de forma invasiva e não invasiva. Na prática clínica, a medimos com equipamentos auscultatórios e oscilométricos não invasivos, na região dos membros superiores e detectamos os valores de PAS e PAD, para então calcularmos a PM e a PP. Outra forma de medição é a visualização da curva com sua impressão e muitos cálculos automaticamente realizados ou não. Estes conhecimentos permitem um melhor entendimento da estrutura e função, além do fluxo como das artérias.[1]

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HA), definida como elevação sustentada da pressão (medida habitualmente no braço direito), é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Sua redução diminui estes eventos de forma consistente. Atualmente, evidências disponíveis sugerem uma maior importância para a redução da PAS do que da PAD. Além disso, a PP (que nada mais é do que a PAS – PAD)

1. Faculdade de Medicina da UnesulBahia- UniFTC, Eunapolis, BA, Brasil.
2. Universidade de Estado da Bahia- UNEB, Salvador, BA. Universidade Salvador- UNIFACS, Salvador, BA, Brasil.
3. UNIFACS, Nova Iguaçu, RJ, Brasil..

Correspondência: Lucélia Batista Cunha Magalhães. luceliamagalhaes@terra.com.br

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280135-8

corresponde ao componente pulsátil das grandes arteriais. Ela possibilita, de forma mais acurada, melhores resultados de predição de eventos cardiovasculares e está mais fortemente relacionada ao desgaste do sistema cardiovascular do que a PAS isolada a depender da idade da população estudada.[2] Existem também evidências de maior importância prognóstica da pressão aórtica central do que braquial quando medidas em pacientes hipertensos tratados ou não.[1]

A PM é relativamente constante em diferentes artérias, porém o mesmo não ocorre com a PAS tanto nas medições centrais quanto nas periféricas. A pressão aórtica central e sistólica braquial e as pressões de pulso podem diferir consideravelmente com base na velocidade da onda de pulso (VOP), quanto do índice de aumentação (AIx), indicadores de rigidez arterial.

As OP, ao percorrer as árvores arteriais, da aorta para a regiões distais, sofrem amplificações e modificações no seu contorno e isso modifica suas medições. Assim, a onda resultante na artéria braquial comparada às pressões avaliadas pela forma do pulso central é diferente. Pressões aórticas centrais devem refletir com mais precisão as condições do trabalho do miocárdico ventricular esquerdo, das artérias coronárias e da vasculatura cerebral e, portanto, em teoria, sendo mais precisas com relação aos danos ocasionados a estes órgãos-alvo e, consequentemente, aos eventos cardiovasculares do que pressões braquiais.

HISTÓRIA

A interpretação do pulso arterial tem sido uma parte importante do exame médico desde os tempos antigos. O primeiro relato do pulso e sua importância na doença cardiovascular foi documentada há cerca de 4.500 anos. Foram produzidos por médicos chineses ligados ao Imperador Amarelo na publicação clássica de Medicina Interna de Nei Ching.[2] Nesta frase: "*Hence if too much salt is used for food, the pulse hardens*" (em tradução livre: "Portanto, se muito sal é usado para o alimento, o pulso endurece"), o pulso "duro", certamente, sugere HA.

O pulso também era algo familiar para chineses, indianos, gregos e médicos romanos que o exploravam regularmente no diagnóstico de doenças. Galeno, um médico grego que viveu no século II a.C., escreveu um livro intitulado "Sobre o prognóstico do pulso", no qual ele descreveu 27 variedades de pulsos. Mais recentemente, após um melhor entendimento do sistema cardiovascular e um estudo sistemático do pulso iniciado no século XVI por Józef Strus´, o estudioso e humanista polonês, publicou o livro "Sphygmicae artisiam mille ducentos annos perditae et desideratae Libri V". Em sua obra-prima publicada na Suíça em 1555, Józef Strus´ discutiu os tipos de pulso e seu significado clínico. O grande número de tipos de pulso descritos em seu livro reflete o melhor poder de observação dos médicos da época, hoje substituído por instrumentos. Uma abordagem racional para todos os problemas médicos que ele tratou permitiu que ele registrasse um pulso usando curvas análogas às gravadas hoje usando um esfigmógrafo e outro equipamentos através do mesmo princípio.

Métodos gráficos verdadeiros para registro de onda de pulso foram introduzidos muito mais tarde, no século XIX, por Marey, em Paris, e por Mahomed, em Londres.[1] As formas das ondas de pulso e a velocidade que eles apresentaram parecem surpreendentemente semelhantes aos métodos empregados pela tecnologia mais moderna. São os estudos de Strus´ e muitos outros estudiosos notáveis que seguiram seus passos que o tornaram possível iniciar a era moderna da mecânica arterial, suas funções e estruturas.

FISIOLOGIA DA PRESSÃO PERIFÉRICA E DA PRESSÃO CENTRAL

O sistema arterial é perfeitamente projetado para sua função: recepcionar o sangue em jorros do ventrículo esquerdo a cada batimento cardíaco e impulsioná-lo para frente. Cabe a aorta e as outras grandes artérias de condução recebê-lo e passar adiante para chegar na perfusão tecidual final. Isto ocorre sempre com um fluxo constante e delicado, até as pequenas artérias e arteríolas (vasos de resistência) para todos os tecidos e órgãos do corpo.

A pressão arterial pode ser medida, como já relatado, mais comumente na periferia, em geral no braço esquerdo, ou centralmente através da artéria radial.[3] Esta medida central não sofre as interferências direta das bifurcações arteriais, das posições posturais maiores, das ateroscleroses periféricas localizadas e da amplificação da onda de pulso ao ser propagada. Assim, parece ser mais estável e, consequentemente, mais fidedigna para avaliar os riscos cardiovasculares.

A pressão arterial (PA) braquial medida com esfigmomanômetro não pode ser considerada equivalente à pressão aórtica, pois esta artéria apresenta valores invariavelmente menores em amplitude, porém com valores pressóricos médios maiores, pois, se assim não fosse, não teria fluxo incidente e progressivo. A PA varia continuamente durante o ciclo cardíaco, embora, na prática, apenas o valor máximo durante a sístole e o valor mínimo durante a diástole sejam medidos, existindo, contudo, muitos outros componentes. Além disso, a forma da onda de pulso varia ao longo da árvore arterial. Com o avanço da onda de pulso das artérias centrais – mais elásticas – para as artérias periféricas – mais rígidas com músculo liso – o pico sistólico se torna mais estreito e mais elevado. Considerando que a PAD e a PM são relativamente constantes, a PAS braquial pode ser 30 mmHg maior do que a pressão sistólica central da aorta em jovens. Esse fenômeno, conhecido como amplificação da pressão sistólica (ou pressão de pulso), ocorre por diversos motivos, entre eles o menor calibre e a maior rigidez das artérias periféricas.

A pressão de pulso varia em toda a árvore arterial, resultando em um gradiente entre a pressão central e periférica. Fatores como idade, frequência cardíaca e altura influenciam esse gradiente. Além disso, os reflexos da onda de pulso ocorrem em vários locais da rede arterial, como áreas com maior gradiente de colágeno / elastina, com maior tônus vasomotor e, principalmente, nos pontos de bifurcação.[4]

PRESSÃO CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR

A medida não invasiva da pressão arterial aferida na aorta ascendente, também chamada de medida central da pressão arterial, parece ter diferentes valores e ser mais fidedigno do risco cardiovascular do que sua medida convencional, ou seja, a periférica.

O componente elástico das artérias tem como função receber este fluxo ou jorradas de sangue, amortecê-las e propagá-las progressivamente. Com o envelhecimento, seja cronológico ou por adoecimento destas artérias, vai se perdendo as fibras elásticas e tendo como consequência endurecimento arterial (especialmente quando se trata da aórtica torácica). Este fenômeno é chamado de Arteriosclerose, o enrijecimento destes vasos com a idade é atribuível aos efeitos fatigantes do alongamento das paredes pelas pulsações com fratura da elastina, elemento fundamental para a acomodação do fluxo intermitente, vindo do ventrículo esquerdo para a aorta e as demais artérias. As fibras de elastina da aorta fraturam e a parede se estica, com tensões sendo progressivamente substituídas pelas fibras de colágeno. Estas fibras são mais resistentes, porém sem capacidade de acomodar o volume sistólico do ventrículo esquerdo. Isto é mais marcante na aorta ascendente. Estas alterações levam a duas modificações, a saber: I) aumento da VOP e/ou II) aumento do AIx. Efeitos nocivos do enrijecimento da aorta e seus ramos causam um maior aumento na pressão para um determinado pulso de fluxo, e é ampliado pela reflexão da onda, vindo da periferia que chega no retorno mais cedo, seja pelas bifurcações ou por outros fatores hemodinâmicos. Isto leva ao aumento da PAS na aorta e no ventrículo esquerdo e a PP, causando redução relativa na pressão de perfusão coronária.

Em consequência do envelhecimento e aumento da PAS e da PP central da aorta, ocorrem outros danos cardíacos e arteriais. Aumentos da PP em artérias de grande e médio calibre predispõem à progressão precoce de aterosclerose. O aumento das pulsações nas artérias centrais causa a mesma fadiga como visto na aorta, mas principalmente na artéria fisicamente fraca como nas bifurcações em geral e principalmente no cérebro, onde surgem pequenos aneurismas, com risco de ruptura e sangramento. As alterações hemodinâmicas descritas também favorecem o maior cisalhamento (desgaste por atrito) do endotélio, levando a disfunção deste componente da parede vascular.[3]

Assim, ocorre um círculo vicioso: fatores de risco cardiovascular aumentam a rigidez, as pressões arteriais e a hipertensão.

Em indivíduos jovens com paredes arteriais elásticas ainda preservadas, a PAS e a PP na aorta ascendente podem ser menores do que a PA medida no membro superior em até 20 mmHg. Em média, essa diferença é menor na população em geral e, em pacientes com hipertensão, gira em torno de 6-11 mmHg. A diferença entre a pressão central e a periférica se aplica ao componente pulsátil da PA, enquanto o componente estável (geralmente representado por PM) não muda significativamente ao longo da árvore arterial quando o indivíduo está na posição reclinada.

Foi demonstrado que a PAS central e a PP estão correlacionadas melhor com a extensão da aterosclerose coronária, espessura da íntima-média da carótida, hipertrofia ventricular esquerda, e função diastólica do ventrículo esquerdo, sendo todos estes marcadores de risco cardiovascular. Além disso, um número de estudos sugere correlação mais próxima de lesões nos órgão-alvo com PA central do que com PA periférica. Por um lado, placas ateroscleróticas difusas prejudicam as propriedades elásticas da parede arterial (embora placas instáveis, macias e ricas em lipídios não prejudicam a complacência arterial), enquanto, por outro lado, o aumento da rigidez aumenta o componente pulsátil da PA, levando à progressão das lesões ateroscleróticas. Isto leva a um círculo vicioso, que é difícil de prevenir ou quebrar na prática clínica. Vários estudos têm destacado o valor preditivo da PA central.

Além disso, o componente pulsátil da PA tem se mostrado um bom preditor de eventos cardiovasculares futuros, como a fração de ejeção ventricular esquerda, a extensão da aterosclerose coronária, diabetes e função renal. Uma recente meta-análise de cinco estudos demonstrou um maior valor preditivo da PAS central em comparação com PP periférico (com significância limítrofe), embora a PP central e periférica não tenham sido medidos simultaneamente sob as mesmas condições em todos os estudos incluídos na análise.[3]

Adicionalmente, os medicamentos para baixar a pressão arterial podem ter um efeito diferente sobre as pressões aórticas centrais e a hemodinâmica comparados através da PA braquial. De acordo com resultados do CAFÉ (Avaliação da Função da Artéria Conduíte), há evidências que a PA braquial não é um bom substituto para o efeito de drogas anti-hipertensivas na hemodinâmica arterial central.[5]

Ainda no referido estudo, apesar de um efeito semelhante na PA sistólica braquial entre os grupos de tratamento, aquele baseado em atenolol-tiazida foi muito menos eficaz do que o grupo que recebeu perindopril e amlodipina no que se refere a redução das pressões aórticas centrais. Uma das explicações destes efeitos diferentes relacionados aos diversos tratamentos nas pressões aórticas centrais pode ser o mecanismo potencial que também explica os divergentes resultados clínicos entre os dois braços de tratamento encontrados no ASCOT (o Anglo Escandinavo Teste de Resultados Cardíacos).[6] Na contramão desses resultados, Mitchell et al.[7] não encontraram uma significativa associação entre PP central e risco cardiovascular. Este fato pode ser causado pela diferença nas populações estudadas ou nos métodos utilizados para avaliar a PA central. Os últimos autores usaram tonometria de aplanação da artéria braquial, ao invés da habitual radial. Também é argumentado que o sinal é detectado através da aponeurose bicipital rígida enquanto a tonometria de aplanação realizada na artéria braquial. Metodologias bem diferentes.

As relações das pressões braquial e central com a hipertrofia da artéria carótida (espessura médio-intimal e massa vascular), extensão da aterosclerose (pontuação da placa) e eventos cardiovasculares incidentes foram examinadas no Strong Heart Study.[8] As pressões centrais foram calculadas usando tonometria de aplanação radial. Entre 3.520 participantes, as PP central e braquial foram mais fortemente relacionadas à hipertrofia vascular e extensão da aterosclerose do que as pressões sistólicas. A pressão de pulso central foi mais fortemente relacionada a todas as três medidas arteriais do que a pressão de pulso braquial ($r = 0,364$ *versus* 0,309 para pontuação de placa; $P < 0,001$ para comparação do coeficiente de correlação de Spearman; $r = 0,293$ *versus* 0,249 para espessura médio-intimal; $P < 0,002$; $r = 0,320$ *versus* 0,289 para massa vascular; $P < 0,05$). Todos estes achados foram ajustados para os fatores de risco clássicos. Em conclusão, a pressão de pulso central determinada de forma não invasiva está mais fortemente relacionada à hipertrofia vascular, extensão da aterosclerose e eventos cardiovasculares

do que a pressão arterial braquial. Esses achados apoiam o exame prospectivo do uso da pressão arterial central como alvo de tratamento em estudos futuros.

Achados recentes sugerem que o componente pulsátil da PA (quando representado pela pressão de pulso central ou pulsatilidade central) é um dos fatores mais importantes na determinação da sobrevida livre de eventos.

O estudo de coorte realizado por McEniery et al. pretendeu responder questões sobre o impacto relativo dos fatores de risco cardiovascular e doença ateromatosa na pressão central e a sua variação normal na pressão central em indivíduos saudáveis.[9,10] As pressões sanguíneas sentadas periférica (braquial) e central (aórtica) foram avaliadas e a relação entre a pressão de pulso aórtica e braquial (razão de pressão de pulso, ou seja, 1 / amplificação) foi calculada em indivíduos saudáveis, diabéticos, portadores de doença cardiovascular e naqueles com apenas um dos seguintes: hipertensão, hipercolesterolemia ou tabagismo. Foram analisados dados de 10.613 indivíduos. Em comparação com indivíduos saudáveis, a PP aumentou significativamente (isto é, a pressão sistólica central foi relativamente mais alta) em indivíduos com fatores de risco ou doença (P <0,01 para todas as comparações). Embora o envelhecimento esteja associado a uma razão de pressão de pulso aumentada, ainda havia uma diferença média ± DP entre a pressão sistólica braquial e aórtica de 11 ± 4 e 8 ± 3 mmHg para homens e mulheres com idade> 80 anos, respectivamente. Esses dados demonstram que os fatores de risco cardiovascular afetam a relação da PP e que a pressão central não pode ser inferida de forma confiável a partir da pressão periférica. Assim, os resultados de vários estudos prospectivos (usando medidas invasivas e não invasivas da PA central) indicam não apenas um valor preditivo independente da pressão de pulso central, mas também sua vantagem sobre a pressão braquial. No entanto, grandes estudos prospectivos com o objetivo de comparar o valor preditivo da PA periférica e central na população em geral, bem como trabalhos comparando a eficácia dos diferentes tratamentos anti-hipertensivos, além de outros fatores de risco descritos com base nas medidas periféricas e centrais, são necessários antes de que algoritmos baseados na PA central possam ser recomendados para a prática clínica.

CONCLUSÃO

As medições das pressões centrais são mais fidedignas para estabelecimento de correlação com o risco cardiovascular do que as medidas periféricas. Contudo, seus equipamentos são mais caros e indisponíveis em muitos serviços de saúde neste momento.

REFERÊNCIAS

1. Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2011; 7:725-39. doi: 10.2147/VHRM.S25270. Epub 2011 Dec 7.
2. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? J Hypertens. 2009; 27(3):461–467.
3. Mitchell GF. Early vascular modifications in hypertension: pathophysiological considerations.Medicographia. 2015;37(4):379-82.
4. Brandão A. Amodeo C. Alcantara C, et al. Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central. Arq Bras Cardiol. 2017;108(2):100-8.
5. Williams B. Saver SL Thom SM, et al. The CAFE Investigators and Steering Committee and Writing for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006:7;113(9):1213-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
6. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol. 2010;9:469–80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
7. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
8. Roman MJ. Kizer JR. Galloway JM, et al Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure The Strong Heart Study. Hypertension.2007;50:197-203. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078.
9. Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and Hypertension: role in cardiovascular risk assessment. Clin Sci (Lond).2009;116(4):273–82. doi: 10.1042/cs20080072
10. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. Hypertension.2005;46:221-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0.

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR LEVANDO À NEFRECTOMIA UNILATERAL: RELATO DE CASO

RENOVASCULAR HYPERTENSION LEADING TO UNILATERAL NEPHRECTOMY: CASE REPORT

Renan Santiago Faria[1,2], Bianca Moreira de Aquino[3,4], Astria Mariana Brito de Souza[5], Fernanda Caroline Silva[6], Laura Amaral Boaventura[6], Luciana dos Santos Pinto[7], Erika Maria Gonçalves Campana[8,9,10]

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente jovem portadora de Hipertensão Arterial Secundária à estenose da artéria renal, que evoluiu com perda renal em decorrência de necessidade de nefrectomia unilateral, enfatizado a importância do diagnóstico e da abordagem adequada desta patologia para o controle da pressão arterial e preservação da função renal. Método: Os dados foram obtidos através de entrevista com a paciente, análise de prontuário, laudos de técnicas diagnósticas, as quais a paciente foi submetida, entre julho e novembro de 2019, durante as consultas médicas e revisão bibliográfica. Conclusão: A nefrectomia unilateral mostrou-se eficaz no controle da hipertensão arterial, na melhora do desempenho renal, possibilitando a melhoria na qualidade de vida do indivíduo afetado.

Descritores: Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária; Hipertensão Renovascular; Nefrectomia Unilateral.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a young patient with SAH secondary to renal artery stenosis, who developed renal loss due to the need for unilateral nephrectomy, emphasizing the importance of the diagnosis and the appropriate approach of this pathology for the control of blood pressure and preservation of renal function. Method: The data were obtained through interview with the patient, analysis of medical records, reports of diagnostic techniques, which the patient was submitted between July and November 2019, during medical consultations and literature review. Conclusion: Unilateral Nephrectomy proved to be effective in controlling arterial hypertension, improving renal performance and in the evolution of renal insufficiency that is difficult to control from the renovascular root, enabling improvement in the affected individual's quality of life.

Keywords: *Secondary Systemic Arterial Hypertension; Renovascular Hypertension; Unilateral Nephrectomy.*

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA) é o principal fator de risco para a incidência de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal crônica e óbito.[1] A hipertensão arterial sistêmica secundária (HAS-S) é um tipo de hipertensão arterial ligada a uma patologia potencialmente tratável e de causa identificável, que afeta cerca de 10% dos hipertensos, mas, que requer um diagnóstico precoce e um tratamento específico.[2] Entre as causas de HAS secundária estão: a doença renovascular por aterosclerose, associada à estenose parcial ou total, uni ou bilateral renal, variando de 1% a 5% na população de hipertensos, desencadeada e conservada por isquemia do tecido renal; o hiperaldosteronismo primário (HAP), devido às alterações de padrões de rastreamento e; a apneia obstrutiva do sono, diante do excesso de peso.[3]

A estenose ou oclusão de uma artéria renal pode ocasionar hipertensão pela estimulação da liberação da renina das células justaglomerulares do rim afetado. Cabe desconfiar da

1. Centro de Terapia Intensiva da Santa Casa de Diamantina,M, Brasil.
2. Setor de Clínica Médica do Hospital Nossa Senhora da Saúde de Diamantina, MG, Brasil.
3. Programa de saúde da família, Universidade Gama Filho, RJ, Brasil.4. Estratégia de saúde da família em CF Wilma Costa/RJ, Brasil.
5. Universidade iguaçu-campus Nova Iguaçu, RJ, Brasil.
6. Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - Campus Jk, MG, Brasil.
7. Universidade Unigranrio - Caxias, RJ,Brasil.
8. Ambulatório de Hipertensão e Lípides no Departamento Cardiopulmonar da UERJ, RJ,Brasil.
9. Faculdade de Medicina da Universidade Iguaçu, RJ, Brasil.
10. Núcleo Especializado de Hipertensão na Clínica SEACOR, Diretora Administrativa do Departamento de Hipertensão da SBC (2020-21).

Correspondência: Erika Campana. Rua São Januário, nº 159/1103 B. Fonseca – Niteroi/RJ – CEP: 24130-386. unigpesqmed@gmail.com

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280139-43

presença de hipertensão renovascular se a hipertensão surgir em pacientes abaixo de 20 ou acima dos 50 anos, se houver agravamento do estadiamento da hipertensão previamente diagnosticada sem outro fator relacionado que possa explicar o ocorrido, nos casos de hipertensão de estagio três, especialmente nos casos resistentes à terapêutica medimentosa.[4]

A HAS renovascular é um fator de risco para doenças cardiovasculares (angina inconstante, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca) e cerebrovasculares (acidentes vasculares cerebrais).[5] Sendo, ainda, a principal causa de HAS maligna (nefrosangiosclerose maligna), altamente letal, podendo acarretar oclusão do lúmen do vaso e consequente diminuição do curso sanguíneo renal; ou refratária com insuficiência renal progressiva, assimetria de tamanho ou função renal, resultando em isquemia renal, complicações severas e óbito.[6] Cabe enfatizar que um a maioria dos pacientes hipertensos também apresenta outras comorbidades como: diabetes e dislipidemia. Deste modo, o diagnóstico precoce e o tratamento apropriado são imprescindíveis.

OBJETIVO

Relatar o caso de uma paciente jovem portadora de HAS-S a estenose de arterial renal que evoluiu com perda renal em decorrência de necessidade de nefrectomia unilateral, enfatizado a importância do diagnóstico e da abordagem adequada desta patologia para o controle da pressão arterial e preservação da função renal.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caso clínico. Os dados contidos neste artigo foram obtidos através de entrevista com a paciente, análise de prontuário, laudos de técnicas diagnósticas, as quais a paciente foi submetida, entre julho e novembro de 2019, em uma Clínica Cardiológica, situada em Diamantina, MG, durante as consultas médicas e revisão bibliográfica. A paciente forneceu consentimento para a publicação dos seus dados clínicos, com a preservação da sua identidade.

CASO CLÍNICO

Anamnese: Paciente D.C.S., sexo feminino, 32 anos, etilista social, sedentária, sobrepeso, sem controle dietético. Pré-eclâmpsia há cerca de seis anos e histórico de trauma abdominal após queda de moto, com hemoperitôneo, devido à lesão hepática grau II, tratado com hepatorrafia. Sem outras comorbidades. Negava alergias e tabagismo.

Diagnosticada com HA estágio II após períodos de cefaleia esporádica, devido ao paroxismo dos sintomas não procurou atendimento médico e não utilizou anti-hipertensivo. Em março de 2019 apresentou novos períodos de crise hipertensiva, com necessidade de ida ao pronto atendimento, mesmo sem nenhum episódio de emergência ou urgência hipertensivas. Devido ao aumento dos níveis pressóricos e persistência dos sintomas, procurou consultório cardiológico. Encaminhada pelo plantonista do pronto atendimento como quadro de enxaqueca associado a aumento dos níveis pressóricos pela dor. Estava em uso de losartana, prescrito pelo médico da emergência.

Queixa principal: Crise hipertensiva

Em consulta cardiológica, foi iniciada a investigação de HAS-S, devido à idade da paciente e por ser hipertensão estágio II, assim foi modificado o esquema terapêutico para indapamida e anlodipino, por ser mulher em idade fértil.
Exame físico: Bom estado geral, corada, hidratada, anictérica, acianótica, afebril, lúcida e orientada em tempo e espaço. Pressão arterial MSE 170 x 100 mmHg 2 aferições, Pressão arterial MSD 160 x 100 mmHg. Os pulsos carotídeos e os membros superiores encontravam-se simétricos, sem sopros e sem *clicks,* bulhas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em dois tempos. Aparelho respiratório: murmúrio vesicular sem ruídos adventícios. Sem distensão abdominal, ruídos hidroaéreos presentes, sem visceromegalias, sem massas na palpação, sem sopros na auscuta. Sem déficit focal, orientada, sem alterações em marcha, pupilas isocóricas, escala de coma de Glasgow 15.

Durante a realização dos exames, a paciente referiu náuseas e mal estar e atribuiu que seriam efeitos colaterais do indapamida, com isso foi trocada a medicação para clortalidona e anlodipino. Em avaliação dos exames foi evidenciado hipocalemia em uso de diurético tiazídico associado à proteinúria em nível próximo ao superior da normalidade. Retirado clortalidona, realizado reposição de potássio, iniciado olmesartana e mantido anlodipino. Apresentou hipotensão após início de bloqueador de receptor de angiotensina (BRA), sendo então retirado o anlodipino. Após ajuste, o tratamento foi guiado por meta terapêutica e definido pela estratificação de risco do paciente. Devido à hipocalemia, podendo ser induzida por diurético ou espontânea com piora pelo diurético e hipotensão no início de BRA. Iniciada investigação de hiperaldosteronismo primário e hipertensão renovascular.
Hipótese diagnóstica: Hipertensão arterial de difícil controle. Suspeita de HAS-S em paciente jovem. Hiperaldosteronismo primário? Hipertensão renovascular?

Investigação complementar

Exames laboratoriais (23/07/2019): solicitados, identificou-se alterações nas funções renais, com valores acima dos limites considerados normais (Tabela 1).
Ultrasonografia renal e doppler de artérias renais (18/06/2019): dimensões reduzidas do rim direito (hipotrofia renal direita) e litíase renal esquerda. Artéria renal direita não visualizada. Artéria renal esquerda: pico de velocidade sistólica: 36,6 cm. Aorta-abdominal: 47 cm/s. (Figura 1)

Em 11/07/19: PAM 132/91 mmhg. Vigília: 136/95 mmhg.

Tabela 1. Exames laboratoriais solicitados.

	Aldosterona	Cortisol	Estradiol E2	FSH	LH	Insulina	Renina
23/07/2019	19,1ng/dL	10,8ug/dL	63 pg/mL	6,33 mUL/mL	13 mUL/mL	21μUL/mL	71μ UI/mL
	K+	Na+	-	-	-	-	-
25/07/2019	4,1 mE/qL	138 mE/qL					

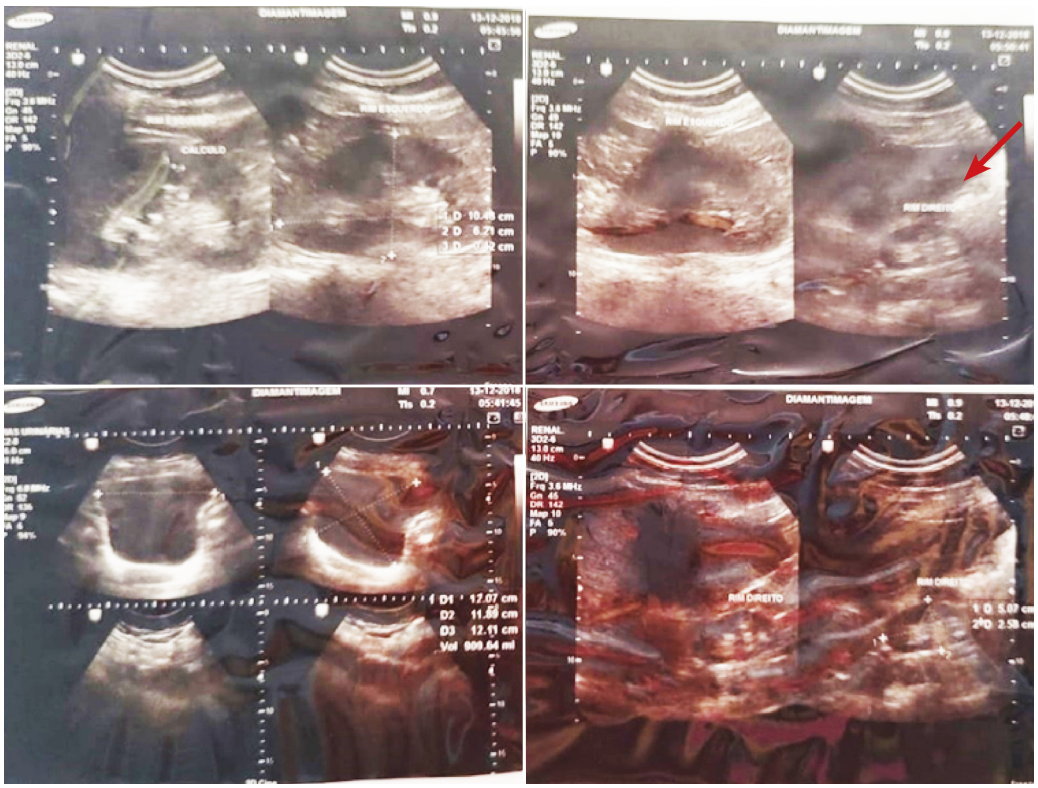


Figura 1. Ultrassonografia Renal evidenciando a hipertrofia renal direita.

Angiotomografia abdominal (12/07/2019): estreitamento difuso da artéria renal associado a alterações perfusionais com exclusão funcional e atrofia renal direita. Artéria e veia renal esquerda sem alterações.

Tomografia computadorizada de abdome e pelve (23/08/2019): estudo tomográfico Multislice do abdome superior, sinais de nefropatia crônica à direita. No restante do exame não foram detectáveis pelo método, alterações importantes.

Devido à renina elevada, foi solicitado cintilografia renal (24/08/2019), evidenciando rim esquerdo de aspecto vicariante, sem anormalidades. Exclusão funcional do Rim direito. E a Cintilografia Renal Dinâmica com Radiofármaco: DTPA-Tc 99m Dose: 10 mCi, evidenciou função glomerular e vias excretoras pérvias preservadas à esquerda. Ausência de perfusão, captação, concentração e excreção importantes do radiofármaco pelo rim direito, sendo o padrão cintilográfico compatível com exclusão funcional (ausência de função).

CONDUTA

Devido à permanência da Renina elevada, possivelmente por resíduos de tecido com sofrimento isquêmico, foi indicada Nefrectomia direita e biopsia. Após cirurgia, a paciente evoluiu com melhora dos níveis pressóricos, tolerando a suspensão à medicação, guiada através do MAPA. Em retorno de consultório dia 09/10/2019, a biopsia renal revelou achados de hipertrofia renal e nefrite túbulo intersticial, compatível com alteração isquêmica. Artéria renal sem sinais de displasia no segmento enviado, com estritamente discreto e difuso.

Diante da ausência de displasia no segmento avaliado foram solicitados marcadores sorológicos de vasculite, com a finalidade de encontrar explicações para o estreitamento da artéria renal. Em 14/11/2019, a paciente retornou ao consultório para a revisão laboratorial evidenciando: complemento C3 139 / C4: 22 P Anca Reagente. FAN: 1:160 / Nuclear pontilhado fino denso Placa metafásica reagente, núcleo reagente. Em 06/08/2020, na revisão de lâmina, confirmou-se a descrição dos achados e a interpretação diagnóstica, no contexto de estenose da artéria renal, conforme informação clínica. Não identificado sinais de vasculite na porção de tecido enviada.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO E RESOLUÇÃO DO QUADRO

HAS-S de causa renovascular, tratada com nefrectomia unilateral direita, apresentando sucesso para cura da HA. A paciente permanece em acompanhamento com interconsulta de reumatologista para diagnóstico de vasculite diante da sorologia positiva, podendo ser a possível causa da estenose da artéria renal. Mantém ausência de alterações pressóricas.

DISCUSSÃO

A HAS-S causada por doença renal decorre da diminuição da perfusão renal, isquemia renal e subsequente estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) do rim comprometido. A angiotensina II ativa, provoca vasoconstrição e a produção excessiva de aldosterona, resulta

em retenção de sódio e líquidos, promovendo elevação da pressão arterial sustentada.[7]

A paciente do caso trata-se de uma mulher jovem de 32 anos, com HA evoluindo com perda renal unilateral direita, o que estabelece a importância de considerar causas secundárias. Nos exames clínicos não havia quaisquer sinais ou sintoma que sugerissem a possível causa, portanto foi imprescindível averiguar as causas endócrinas, onde o hiperaldosternismo é uma das mais prevalentes (9% a 37% dos casos);[8] e causas não endócrinas, onde a origem renovascular em uma mulher jovem deve ser avaliada.

Inicialmente os sinais clínicos e os exames laboratoriais (Tabela 1), sugeriam a probabilidade de aldosteronismo primário[8] (Hipocalemia importante induzida pelo uso de diurético, K+ 2,9 mEq/L); entretanto os níveis de renina elevados (*71μ UI/mL)* não eram compatíveis com este diagnóstico. Todavia, os demais resultados dos exames para causas endócrinas descartaram o aldosteronismo primário (relação aldosterona/atividade plasmática de renina e a presença de renina alta que não eram compatível com o hiperaldosteronismo). Neste caso, com o rim esquerdo normal, e o SRAA superativado pelo rim direito isquêmico, esta ativação poderia explicar a renina elevada e a hipocalemia induzida pelo uso de diurético.

Excluídas as causas endócrinas, a causa renovascular foi um diagnóstico pensado para este caso. A prevalência da HA renovascular é estimada entre 1% e 5% da população geral de hipertensos com idade entre 20 e 50 anos. Em pacientes mais idosos com hipertensão refratária ou acelerada, estes valores podem alcançar de 15% a 45%. A realização da ultrassonografia com doppler foi o exame de rastreamento para se determinar o diagnóstico.[5-7]

Assim, as análises dos resultados da ultrassonografia de artérias renais e a angiotomografia abdominal, revelaram achados anatômicos e perfusionais compatíveis exclusão funcional e atrofia renal direita. (Figura 1 e 2)

Figura 2. Angiotomografia abdominal evidenciando a estenose da artéria renal direita.

Por fim, a cintilografia renal proporcionou informação sobre a dimensão renal, perfusão e capacidade excretória, portanto, confirmou a exclusão funcional do rim direito.

A indicação de nefrectomia na paciente deste caso se justifica pela presença de hipertensão de difícil controle e pela evidência de isquemia renal. A realização de nefrectomia curativa em casos de HA renovascular é uma opção nos casos de obstrução total da artéria renal com rins menores do que 8 cm, sobretudo quando existe produção aumentada de renina pelo rim afetado. A nefrectomia de rins atróficos proporciona a melhora do controle da pressão arterial em 70% dos pacientes, restabelecendo o fluxo sanguíneo renal apropriado, melhorando o desempenho renal em mais de 60%.[7,9] Neste sentido, o objetivo da nefrectomia direita era o controle pressórico e preservação do rim esquerdo.

A presença de proteinúria significativa, circulação cortical pobre, e o comprometimento com oclusão total das artérias renais, são fatores que sugerem pouca probabilidade de reversão da nefropatia isquêmica crônica, achados evidenciados nos exames de imagem desta paciente (rim de pequeno tamanho, disfuncionante), sendo portanto elementos que colocam a revascularização ou angioplastia da artéria renal como opção não indicadas neste caso.[7,9]

Um estudo realizado em 51 pacientes com hipertensão renovascular, portadores de rim atrófico por estenose, submetidos à nefrectomia no período de 1989 a 2007, revelou que 49 pacientes (69% entre 34 a 49 anos) obtiveram benefícios com o procedimento do ponto de vista pressórico e uma melhora no desempenho renal em 63,8% após um ano, com uma taxa de mortalidade de 2%, apresentando cura ou melhora da pressão arterial ou mínima necessidade de medicação hipotensora.[10] Na paciente em questão, a realização da nefrectomia resultou em cura da HÁ com possibilidade de retirada de todos os fármacos anti-hipertensivos.

Enfim, a HA renovascular, pode resultar em alteração da pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo renal, isquemia renal e consequentemente, na perda da função renal. Este quadro clínico pode se reversível quando detectado precocemente, possibilitando o controle da pressão arterial e a preservação da função renal, mas quando feito tardiamente, pode levar à necessidade de nefrectomia. Portanto, o adequado reconhecimento das causas secundárias de HÁ em pacientes jovens é fundamental para o controle pressórico e também para proteção dos órgãos-alvo, diminuindo a morbimortalidade cardiovascular.[5]

CONCLUSÂO

O caso relatado e a revisão da literatura realizada emergem o debate sobre o tratamento de uma condição importante e difícil que é a HA renovascular e corrobora o elevado impacto negativo à qualidade de vida do indivíduo. O reconhecimento precoce dos hipertensos, a identificação das causas possivelmente reversíveis e a terapêutica eficaz adequada, são imprescindíveis. A opção de abordagem nesse caso foi a nefrectomia unilateral, por permitir tanto o controle pressórico, quanto a preservação do rim viável contralateral.

REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev. bras. epidemiol. 2018;21(supl.1). Epub Nov 29, 2018. doi: 10.1590/1980-549720180021.supl.1.
2. Dinis PG, Cachulo, MC, Fernandes A, Paiva L, Gonçalves L. Hipertensão Arterial Sistémica Secundária: Incertezas do Diagnóstico. Acta Med Port; 2017; ;30(6):493-6. doi: 10.20344/amp.8007.
3. Pereira AA, Cordeiro Jr. AC, Nogueira A, et al. Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária. J. Bras. Nefrol. 2010:32(***supl.1***) doi: 10.1590/S0101-28002010000500009.
4. Bakris GL. Hipertensão renovascular. Manuais MSD edição para profissionais de saúde. Acesso em: *Fev. 2018*. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/hipertens%C3%A3o/hipertens%C3%A3o-renovascular.
5. Rodrigues MS. Hipertensão renovascular: A importância da sua identificação clínica na abordagem da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Rev. Med Minas Gerais. 2019;29: e-2038. doi: 10.5935/2238-3182.20190055.
6. Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC, Rodrigues MC, et al. Posicionamento Luso-Brasileiro de Emergências Hipertensivas – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;114(4)736-51.
7. Bortolotto LA, Malachias MVB. Atualização no diagnóstico e tratamento das principais causas de hipertensão secundária. Rev Bras Hipertens. 2011:18(2):46-66.
8. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2016; 107(3Supl.3):1-83.
9. Silva FEM. Acometimento da função renal nos portadores de hipertensão arterial sistêmica – revisão de literatura. (Monografia de Pós-graduação em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Lagoa Santa – MG, 2013.
10. Thomaz MJ. Papel da nefrectomia do rim atrófico nos portadores de hipertensão renovascular. (Dissertação de Mestrado em Urologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, 2008.

HIPERTENSÃO RESISTENTE EM PACIENTE COM DIAGNÓTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: RESPOSTA AO EPLERENONE

RESISTANT HYPERTENSION IN A PATIENT WITH PRIMARY HYPERERALDOSTERONISM DIAGNOSIS: RESPONSE TO EPLERENONE

Antônio Carlos de Souza Spinelli[1], Rui Manuel dos Santos Póvoa[2], Julizar Dantas[3]

RESUMO

A maioria dos pacientes com hipertensão arterial (HA) não tem etiologia clara e é classificada como hipertensão primária. No entanto, 5% a 10% desses pacientes podem ter hipertensão secundária, o que indica presença de uma causa subjacente e potencialmente reversível. Em adultos com 65 anos ou mais, estenose da artéria renal aterosclerótica, insuficiência renal e hipotireoidismo são causas comuns. A hipertensão secundária deve ser considerada na presença de sintomas e sinais sugestivos, como hipertensão grave ou resistente, idade de início inferior a 30 anos (especialmente antes da puberdade), hipertensão maligna ou acelerada e aumento agudo da pressão arterial a partir de leituras previamente estáveis. Outras causas subjacentes da hipertensão secundária incluem hiperaldosteronismo, apneia obstrutiva do sono, feocromocitoma, síndrome de Cushing, doença da tireoide, coarctação da aorta e uso de certos medicamentos. A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina [IECA] ou bloqueador do receptor de angiotensina [BRA]), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de ação prolongada e um diurético tiazídico (DT) de longa ação em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão. Hipertensão arterial acompanhada de supressão da atividade da renina plasmática (ARP) e aumento da excreção de aldosterona caracteriza a síndrome de aldosteronismo primário. Esse quadro foi descrito, pela primeira vez em 1955 por Conn, em um paciente hipertenso grave hipocalêmico e com secreção elevada de aldosterona, que submetido à adrenalectomia direita resultou em cura da HA.

Descritores: Hipertensão Resistente; Hiperaldosteronismo Primário; Tratamento Farmacológico; Relato de Caso.

ABSTRACT

Patients with arterial hypertension have no clear etiology and are classified as primary hypertension. However, 5% to 10% of these with hypertension may have the secondary form of disease, which indicates the presence of an underlying and potentially reversible cause. In adults aged 65 and over, the common causes of secondary hypertension are atherosclerotic renal artery stenosis, renal failure and hypothyroidism. Secondary hypertension should be considered in the presence of suggestive symptoms and signs, such as severe or resistant hypertension, age at onset less than 30 years (especially before puberty), malignant or accelerated hypertension and acute increase in blood pressure from previously stable readings. Other underlying causes of secondary hypertension include hyperaldosteronism, obstructive sleep apnea, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, thyroid disease, coarctation of the aorta and use of others medications. Resistant arterial hypertension is defined when blood pressure remains above the recommended targets with the use of three antihypertensives of different classes, including a blocker of the renin-angiotensin system (inhibitor of the angiotensin-converting enzyme or angiotensin receptor blocker), a calcium channel blocker and a thiazide diuretic in maximum recommended and tolerated doses, administered frequently, appropriate dosage and proven adherence. Arterial hypertension accompanied by suppression of plasma renin activity and increased aldosterone excretion characterizes the primary aldosteronism syndrome. This condition was described in 1955 by Conn, in a severe hypokalemic hypertensive patient with high aldosterone secretion, who underwent right adrenalectomy resulted in a cure for the hypertension.

Keywords: *Resistant Hypertension; Primary hyperaldosteronism; Pharmacological treatment; Case report.*

1. Cardiocentro Natal, RN, Brasil.
2. Universidade de São Paulo UNIFESP São Paulo SP Brasil
3. Fundação Educacional Lucas Machado (FELUMA)- FCMMG Belo Horizonte MG Brasil

Correspondência: Antônio Carlos de Souza Spinelli. Rua Campos Sales, 742 Tirol. 59020-300. Natal, RN, Brasil. spinelli@cardiol.br

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280144-7

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas trabalhos publicados revelaram que níveis elevados de aldosterona também estão associados à hipertrofia ventricular esquerda, lesão renal, doença vascular[1-3] e alterações estruturais e funcionais das artérias de médio calibre,[4] assim como a lesões da microcirculação.[5-7]

Anteriormente era considerada forma rara de HA secundária (1%), na atualidade parece estar presente em 22% dos pacientes com HAR.[8,9] Gordon et al. observaram entre 52 hipertensos normocalêmicos em tratamento com anti-hipertensivos submetidos à quantificação da relação aldosterona - atividade da renina plasmática confirmada por medidas repetidas e por testes de supressão da aldosterona, que a incidência de aldosteronismo primário na população de hipertensos primários está entre 5 a 15%, provavelmente, cerca de 12 %. [10] A mesma conclusão chegou Lim et al. que demonstraram em população do Reino Unido que 1 em cada 10 pacientes hipertensos apresentava relação aldosterona - atividade da renina plasmática elevada sem necessariamente apresentar tumor adrenal (adenoma) ou hiperplasia.[11] O adenoma da adrenal é a causa mais frequente, enquanto a hiperplasia uni ou bilateral é menos detectada. Carcinomas, apesar de infrequentes, também podem ser responsáveis pela instalação da doença. As principais causas de HA que acompanham o excesso de secreção de mineralocorticoide estão categorizadas com base nos níveis de renina e aldosterona.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 72 anos, com diagnóstico de hiperaldosteronismo primário desde 2013, evoluindo com hipocalemia e hipertensão arterial resistente. Em 2013, foi submetido a TC do abdome com detecção da presença de adenoma de suprarrenal esquerda, sendo submetido ao cateterismo de veias renais em 25/10/2013, no Hospital Vila da Serra com os seguintes resultados: Aldosterona basal, sangue periférico (RIE): 26 ng/dL; Aldosterona basal, suprarrenal esquerda (RIE): 14,6 ng/dL; Aldosterona basal, suprarrenal direita (RIE): 25,2 ng/dL. Desde então optou-se pelo tratamento conservador, incluindo-se a espironolactona 50 mg, IECA, BCC, betabloqueadores, diuréticos tiazídicos associados à amilorida. A introdução de espironolactona resultou em controle pressórico parcial, mantendo-se a hipocalemia, apesar dos níveis adequados da aldosterona. Aproximadamente 4 meses após o início do uso da espironolactona 50 mg, o paciente apresentou ginecomastia importante e extremanente dolorosa, optando-se pela redução da dose para 25 mg, que foi insuficiente para a manutenção do controle adequado da pressão arterial. Na evolução, o paciente apresentou edema angioneurótico secundário ao IECA, sendo substituído por BRA. Em novembro de 2019, durante o período de seguimento, o paciente fez a dosagem de Aldosterona: 14,68 ng/dL; Atividade de renina plasmática: 0,01 ng/mL/h; Relação A/R: 1468; Potássio: 2,7 mEq/La e ecodoppler de artérias renais sem apresentar alterações hemodinâmicas sugestivas de estenose de artérias renais (Quadro 1).

Em 2020, após interconsulta com endocrinologista e discussão do caso, concluímos pela manutenção do tratamento clínico e possibilidade de inclusão do eplerenone.

Apesar do uso de espironolactona 25 mg, indapamida 3 mg + amilorida 6 mg, telmisartana 80 mg BID, manidipino 10 mg BID, Nebivolol 5 mg BID, e suplementação de 1.200 mg de cloreto de potássio ao dia, persistiu a hipocalemia

Quadro 1. Aldosterona em amostra colhida na suprarrenal direita.

Resultados
Dosgem sérica de
Cortisol.....: 10,20 ug/dL
Material: Soro
Método: Quimioluminescência
Valor de referência: 6,7 a 22,6 ug/dL
Observações gerais: Amostra colhida da supra renal direita
Data coleta: 29/10/2013 às 09:33 Data liberação: 04/11/2013 às 18:39
Dosagem sérica de Aldosterona
Material: Soro
Método: KIE
Basal.....: 25,2 ng/dL
Valor de referência: Deitado: 1 - 10,5 ng/dL
Em pé: 3,4 - 27,3 ng/dL
Observações gerais: Amostra colhida da supra renal direita
Data coleta: 25/10/2013 às 09:22 Data liberação: 06/11/2013 às 14:07

Quadro 2. Aldosterona em amostra colhida na suprarrenal esquerda.

Resultados
Dosgem sérica de Cortisol.....: 9,30 ug/dL Material: Soro Método: Quimioluminescência Valor de referência: 6,7 a 22,6 ug/dL Observações gerais: Amostra colhida da supra renal esquerda Data coleta: 25/10/2013 às 09:22 Data liberação: 06/11/2013 às 14:39 Resultados: 25/10/2013 10,20 ug/dL Dosagem sérica de Aldosterona Material: Soro Método: KIE Basal.....: 14,6 ng/dL Valor de referência: Deitado: 1 - 10,5 ng/dL Em pé: 3,4 - 27,3 ng/dL Observações gerais: Amostra colhida da supra renal esquerda Data coleta: 25/10/2013 às 09:23 Data liberação: 06/11/2013 às 14:06 Resultados: 25/10/2013 ALDTE: #ALDTE 25,2 ng/dL

MRPA ANTES DO EPLERENONE					MRPA APÓS EPLERENONE				
DATA	MANHÃ		NOITE		DATA	MANHÃ		NOITE	
	PAS	PAD	PAS	PAD		PAS	PAD	PAS	PAD
	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg		mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
MÉDIA	195,4	100,3	186,6	93,4	MÉDIA	156,6	82,9	133,5	71,8

Figura 3. MRPA antes e após o uso Eplerenone.

(2,4 mEq/L em 12/11/2020), e a MRPA confirmou HAR, com médias de PA: 195 x 100 mmHg pela manhã e 187 x 93 mmHg à noite, antes da ingestão dos medicamentos.

No início de dezembro de 2020, apresentou sintomas sugestivos de AIT, sendo submetido à angiotomografia computadorizara multíplice dos vasos cerebrais (09/12/2020) com resultado normal. Repetiu TC suprarrenais (09/12/2020), confirmando-se o adenoma suprarrenal E, medindo 1,1 cm. Diante da HAR, e impossibilidade de manter a espironolactona na dosagem que permitisse a resposta terapêutica satisfatória, foi acrescentado o Eplerenone 50 mg, medicamento indisponível no Brasil, sendo importado da Holanda.

Após a administração do Eplerenone na dose de 50mg, em tomada única diária, houve redução das médias da pressão arterial obtidas pela MRPA: 156,6 x 82,9 mmHg pela manhã e 133,5 x 71,8 mmHg à noite (Figura), e controle dos níveis séricos de potássio (4,0 mEq/L em 26/12/2020) nos limites fisiológicos.

Devido à dificuldade da importação do eplerenone em quantidade suficiente, ainda não foi possível ajustar a dose do medicamento. Atualmente foram suspensos a suplementação de potássio e reduzidas as doses de manidipino 10 mg e nebivolol 5 mg ao dia, mantendo-se os mesmos níveis tensionais.

DISCUSSÃO

No caso clínico apresentado, não se obteve o controle pressórico adequado avaliado pela MRPA (médias de PA: 195 x 100 mmHg pela manhã e 187 x 93 mmHg à noite), mesmo com o emprego de cinco fármacos em associação, ressaltando-se a limitação para o uso de doses plenas da espironolactona devido ao efeito colateral (ginecomastia sintomática).

O emprego de apenas 25 mg de espironolactona não foi suficiente para o controle da pressão arterial, nem para normalização dos níveis séricos da aldosterona e do potássio sérico.

Isso motivou a adição do eplerenone 50 mg em associação com os outros cinco fármacos, observando-se redução significativa da pressão arterial (MRPA com médias de PA: 156,6 x 82,9 mmHg pela manhã e 133,5 x 71,8 mmHg à noite) e normalização do potássio sérico após duas semanas do início do uso de eplerenone.

Importante ressaltar que na condução clínica deste caso, especialmente durante o período da pandemia de COVID-19, as medidas da pressão arterial fora do consultório foram realizadas em quase todos os períodos do seguimento com utilização da AMPA. A realização da MAPA foi um recurso utilizado apenas em anos anteriores, no início do acompanhamento.

CONCLUSÃO

No presente caso, após o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, as medidas não farmacológicas e o tratamento farmacológico, incluindo o uso de espironolactona, foram adotados sem sucesso terapêutico, caracterizando a HAR. Durante o seguimento do paciente, concluiu-se pela manutenção do tratamento clínico, descartando-se a intervenção cirúrgica. Vários fármacos foram acrescentados à prescrição inicial sem controle adequado da pressão arterial. Uma resposta razoável ao tratamento só foi observada após o aumento da dose de espironolactona para 50 mg, resultando na ocorrência de ginecomastia sintomática, o que nos obrigou a buscar outra alternativa dentro da classe farmacológica dos antagonistas mineralocorticóides. A viabilização da importação do eplerenone por familiares do paciente nos permitiu associar 50 mg de eplerenone com os outros cinco fármacos. Desde então, o paciente evoluiu com melhoria clínica, redução significativa da pressão arterial e normalização do potássio sérico, após duas semanas do uso do medicamento.

REFERÊNCIAS

1. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. Am J Cardiol. 1993;71(3): 17A-20A. doi: 10.1016/0002-9149(93)90240-d.
2. El-Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, et al. Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension. Hypertension. 2001;37(3): 845-50. doi: 10.1161/01.hyp.37.3.845.
3. Dartsch T, Fischer R, Gapelyuk A, Weiergraeber M, Ladage D, Schneider T, et al. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension. Int J Cardiol. 2013; 164(2):170-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.100.
4. Martinez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, Aglony M, Bolte L, Garcia H, et al., Primary aldosteronism and its impact on the generation of arterial hypertension, endothelial injury and oxidative stress. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23(4): 323-30. doi: 10.1515/jpem.2010.052.
5. Rocha R, Stier Jr CT, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH,et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. Endocrinology. 2000; 141(10): 3871-8. doi: 10.1210/endo.141.10.7711.
6. Rossi GP, BolognesiM, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GAM, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. Hypertension. 2008; 51(5): 1366-71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111369
7. Tsioufis C, Kyvelou S, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Sideris S, Skiadas I, et al. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives. J Hum Hypertens. 2011; 25(9): 554-9. doi: 10.1038/jhh.2010.98. Epub 2010 Oct 21.
8. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Pro. Hypertension. 2007; 50(3): 447-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086116.
9. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. CMAJ. 2017; 189(22): E773-E778. doi: 10.1503/cmaj.161486.
10. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1993; 20(5): 296-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.1993.tb01687.x.
11. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. J Hum Hypertens. 2000; 14(5): 311-5. doi: 10.1038/sj.jhh.1001013.

DOENÇA DE CUSHING E HIPERTENSÃO ARTERIAL: RELATO DE CASO

CUSHING DISEASE AND HYPERTENSION: A CASE REPORT

Vinicius Nasser[1], Daniel Catto De Marchi[1], Fernanda R Bezerra de Oliveira[1], Valéria Machado[2], Fernando Focaccia Póvoa[2], Maria Teresa Nogueira Bombig[2], Rui Póvoa[2]

RESUMO

Caso clínico de VNS, 23 anos, sexo feminino, branca, solteira, estudante, natural e procedente de São Paulo-SP com queixa de "pressão alta" há 4 anos. A paciente foi encaminhada para consulta ambulatorial após ter sido atendida em pronto-socorro (PS) com cefaleia, tonturas e pressão arterial (PA) 210x110 mm Hg e medicada com losartana 50 mg a cada 12 horas e hidroclorotiazida 25 mg ao dia. Na avaliação ambulatorial relatava episódios prévios de cefaleia holocraniana de forte intensidade, latejante, de início gradual há 4 anos com piora há 2 anos, que a levava ao pronto-socorro (PS) com muita frequência. Além disso, referia aumento de peso e fraqueza generalizada. Ao exame físico apresentava-se com níveis elevados da PA 160x100 mm Hg em uso das medicações prescritas no PS, obesidade grau III (IMC 41), adiposidade localizada (giba), acantose *nigricans* e estrias violáceas abdominais. Foi diagnosticada a doença de Cushing associada à hipertensão arterial não controlada, realizados ajustes dos agentes anti-hipertensivos (associado anlodipino 5 mg a cada 12 horas) e solicitados exames laboratoriais. A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas caracterizou a hipertensão resistente, as dosagens de cortisol (cortisol salivar = 8h:172; após 23h:280, supressão com dexametasona =<2,5) e a ressonância nuclear magnética evidenciou um macroadenoma da hipófise confirmando o diagnóstico da doença de Cushing com base nos achados do exame físico, laboratorial e de imagem. A paciente foi tratada clinicamente com cetoconazol via oral sem sucesso e após isso submetida a ressecção transesfenoidal do macroadenoma de hipófise. Após o tratamento cirúrgico, houve perda de peso e resolução da hipertensão confirmada pelas medidas ambulatoriais de consultório e pela MAPA.

Descritores: Hipertensão; Hipófise; Monitorização da Pressão Arterial; Síndrome de Cushing.

ABSTRACT

Clinical case of VNS, 23 years old, female, white, single, student, born and living in São Paulo-SP, complaining of "high blood pressure" 4 years ago. The patient was referred to an outpatient clinic after being seen in the emergency room (ER) with headache, dizziness and blood pressure (BP) 210x110 mm Hg and medicated with losartan 50 mg every 12 hours and hydrochlorothiazide 25 mg daily. In the outpatient evaluation, she reported previous episodes of severe, throbbing holocranial headache, which started gradually over 4 years and worsened over 2 years ago, which took her to the ER very often. In addition, she reported weight gain and generalized weakness. On physical examination, he presented with high BP levels 160x100 mm Hg using the medications prescribed in ER, obesity grade III (BMI 41), localized adiposity (gib), acanthosis nigricans and abdominal violet streaks. Cushing's syndrome was diagnosed associated with uncontrolled arterial hypertension, adjustments were made to antihypertensive agents (associated with amlodipine 5 mg every 12 hours) and laboratory tests were requested. 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) characterized resistant hypertension, cortisol levels (salivary cortisol = 8:00 am: 172; after 11:00 pm: 280, dexamethasone suppression = <2.5) and magnetic resonance imaging revealed a macroadenoma of the pituitary gland confirming the diagnosis of Cushing's disease based on the findings of the physical, laboratory and imaging exam. The patient was clinically treated with oral ketoconazole and underwent transphenoid resection of the pituitary macroadenoma. After the surgery the patient was no longer hipertensive, without use of antihypertensive medications, outpatient office measurements were normal, as were measurements outside the office by ABPM.

Keywords: *Hypertension; Pituitary; Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Cushing's Syndrome.*

1. Disciplina de Cardiologia da UNIFESP, São Pualo, SP, Brasil.
2. Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP, São Pualo, SP, Brasil.

Correspondência: Vinicius Nasser de Carvalho. Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Loefgren 1350, Vila Clementino, São Paulo, SP, CEP 04040-001. vinicius.nasser@unifesp.br

http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280148-53

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é um distúrbio causado pelo excesso de cortisol associado à deficiência do mecanismo de regulação do eixo hipotálamo - hipófise - adrenal e do ritmo circadiano de secreção de cortisol.[1] É caraterizada por um grupo de sinais e sintomas causados por uma exposição prolongada e inapropriada ao cortisol.[2] A causa mais comum é o uso de glicocorticoides exógenos, porém pode surgir secundários a tumores adrenais com produção autônoma de cortisol (adenoma benigno ou maligno), hiperplasia adrenal, produção excessiva de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ou tumor ectópico.[2] Os principais sinais e sintomas observados na SC são obesidade central, fácies em lua cheia, estrias, hirsutismo, fraqueza muscular e diminuição da libido. A prevalência de hipertensão arterial (HA) foi encontrada em 80% dos adultos e 47% das crianças.[2]

A hipertensão na SC aparece precocemente, é um fator de risco isolado para mortalidade.[3] e deve ser lembrada principalmente quando surge em jovens e em casos de hipertensão arterial resistente (HAR).

Diante de quadro clínico de hipercortisolismo deve-se fazer a diferenciação entre SC dependente de ACTH (80%) e não dependente de ACTH (20%)[3] sendo esta representada por doenças nas adrenais, principalmente adenomas, hiperplasias e carcinomas e que se caracterizam pela supressão do ACTH hipofisário em baixas concentrações (geralmente <10 pg/mL).[4,5] Dentre as SC dependentes de ACTH, o adenoma hipofisário gerando a doença de Cushing é o mais comum (90%), porém os tumores ectópicos produtores de ACTH (10%); tumor carcinoide brônquico, carcinoma de células pequenas, feocromocitoma e tumor de timo fazem parte do diagnóstico diferencial.

A doença de Cushing (DC), ou síndrome de Cushing hipofisária-dependente, é uma doença endócrina rara e grave causada por um tumor hipofisário que produz ACTH excessivamente pelas células corticotróficas e está associada a aumento da morbidade e mortalidade. Ocorre mais frequentemente em mulheres (90%), 3,5:1 e é de difícil diagnóstico.[6]

Os testes confirmatórios são: cortisol livre em urina de 24 horas; cortisol salivar no período noturno; teste de supressão com dexametasona; teste da dexametasona com hormônio liberador de corticotropina; e dosagem de ACTH. [1,7] Exames de imagem como a ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise evidenciou adenoma em 35% a 60% dos pacientes.[7]

No tratamento medicamentoso da HA na SC os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) devem ser os preferidos.[1,8]assim como os diuréticos tiazídicos e a furosemida devem ser evitados, pois podem piorar uma eventual hipocalemia.[1,8]

Pode haver cura da HA com a remoção cirúrgica do tumor, porém 30% dos pacientes mantêm HA sistólica e 25% HA diastólica.[8] Foi encontrada uma correlação entre a duração da HA antes da cirurgia e a persistência no pós-operatório.[8]

Nosso objetivo foi relatar um caso raro de HA secundária à SC, discutir a importância do diagnóstico etiológico precoce e o tratamento do hipercortisolismo que por sua vez podem melhorar o prognóstico com a reversão das comorbidades e fatores de risco cardiovascular.

RELATO DE CASO

Identificação: VNS, 23 anos, sexo feminino, branca, solteira, estudante, natural e procedente de São Paulo

Queixa principal

"Pressão alta" há 4 anos

História

Paciente encaminhada para consulta ambulatorial após ter sido atendida no Pronto-Socorro (PS) do Hospital São Paulo com quadro lá caracterizado como urgência hipertensiva. Na ocasião, apresentava cefaleia, tontura e níveis pressóricos elevados (210x110 mmHg). Relatava episódios de cefaleia holocraniana latejante de início gradual há 4 anos com piora há 2 anos, de forte intensidade com idas frequentes ao PS. Referia acompanhamento e uso regular de medicações anti-hipertensivas prescritas em Unidade Básica de Saúde (UBS). Referiu ainda aumento de peso, astenia e fraqueza muscular.

Interrogatório sobre os diversos aparelhos

Informou aumento de peso (mais de 25 kg em 2 anos), astenia, episódios frequentes de cefaleia, alterações visuais e insônia. Além disso, queixava-se de palpitações esporádicas e irregularidades menstruais há dois anos com períodos de amenorreia. Negava precordialgia, edema de membro inferior e dispneia paroxística noturna.

Medicações em uso regular

Hidroclorotiazida 25 mg/dia e losartana 50 mg de 12/12h.

Antecedentes pessoais

Menarca aos 9 anos. Hipertensão há 4 anos (aos 18 anos de idade). Enxaqueca, colelitíase. Negava tabagismo, etilismo, uso de substâncias psicoativas, estimulantes, anti-inflamatórios não esteroidais ou anticoncepcionais orais. Referia sedentarismo e dieta sem restrições.

Antecedentes familiares

Pai hipertenso. Não possuía antecedentes de neoplasias na família.

Exame fisico

Bom estado geral, consciente, orientada, eupnéica, corada, hidratada, anictérica, *fácies* em lua cheia. Pele: estrias violáceas em abdome; acantose *nigricans* em região cervical.

Peso 105 kg, altura 1,60m, IMC 40 Kg/m^2 , circunferência abdominal 110 cm.

PA em MSE (média de 2 aferições) 164/102 mm Hg, FC 95 bpm, FR 18 irpm.

Tórax: RCR2T, sem sopros audíveis. MV presente bilateral, sem ruídos adventícios. Abdome flácido e indolor, sem visceromegalias ou massas palpáveis, sem sopros e RHA presentes normais. Extremidades sem edemas e pulsos simétricos.

Hipóteses diagnósticas

Hipertensão arterial não controlada, obesidade grau III, síndrome de Cushing

Conduta

Realizado ECG no setor que mostrou ritmo sinusal sem

alterações ou critérios para hipertrofia ventricular esquerda. Foi associado anlodipino 5 mg a cada 12 horas ao esquema terapêutico inicial. Foram solicitados exames laboratoriais bioquímicos, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas e exames para investigação de HA secundária. Foram orientadas medidas não farmacológicas (avaliação e acompanhamento nutricional reforçando orientações para perda de peso).

Resultados de exames laboratoriais

Hemograma normal; glicemia 92; HbA1c 6,4; ácido úrico 4,5; Na 142; K 5,0; uréia 20; creatinina 0,72; ClCr 106 ml/min/1,73^3; CaT 9,7; TGO 21; TGP 40; CT 100; Tg 139; HDL 27; LDL 45; T4L 1,1; TSH 2,16; β-hcg negativo; Urina I sem alterações; aldosterona: 11,8 mg/dl (2,5-31) prolactina 56,3 ng/ml (3,8 – 28); GH 0,2; FSH 1,1; TT 0,33 ng/ml; LH 1,9; SDHEA 98,8. Cortisol urinário 24h 477 mg/24h (28,5-213,7); cortisol 8h 25,9 (6,6 – 19,4); cortisol pós supressão 2 ug/dl; ACTH (amostra 1) 23 pg/ml (até 46); ACTH (amostra 2) 90,9 pg/ml (7,2-63,3). (Tabela 1)

Tabela 1. Resultados da dosagem de cortisol urinário de 24h, dosagens plasmáticas de cortisol 8h e cortisol após supressão e de ACTH plasmático.

	Resultado	Referência
Cortisol urinário (24h)	477 mg/24h	28,5 – 213,7
Cortisol 8h	25,9 ug/dl	6,6 – 19,4
Cortisol após supressão	2 ug/dl	-
ACTH	23 pg/ml (amostra 1) 90,9 pg/ml (amostra 2)	Até 46

ECOCARDIOGRAMA

AO 28mm, AE 36mm, VD 18mm, SIV= PPVE 10mm, DDVE 45mm, DSVE 26 mm, Fração de Ejeção 73%, Volume VE 92,45ml, IMVE 94,49 g/m ^{2}, Espessura relativa da parede do VE 0,44%. Cavidades Cardíacas com dimensões normais. Espessura e desempenho contrátil do VE globalmente conservados, valvas atrioventriculares com morfologia normal, refluxo valvar mitral de grau mínimo e tricúspide de grau leve, PSAP 31mmHg, arco aórtico sem particularidades, pericárdio sem alterações, veia cava inferior com diâmetro normal e variação respiratória preservada; velocidade máxima do refluxo tricúspide:2,5m/s.

USG rins e vias urinárias e *doppler* de artérias renais

Dentro dos padrões da normalidade.

TC abdome

Dentro dos padrões da normalidade.

RNM

Lesão expansiva adeno-hipofisária compatível com macroadenoma. Nodulação com hipersinal em T1 no extremo lateral direito do interior selar, inespecífica, mas que pode corresponder a neurohipófise deslocada. (Figura 1)

EVOLUÇÃO

A MAPA 24 horas realizada em uso de HCT 25 mg ao dia, losartana 50 mg a cada 12 horas e anlodipino 5 mg a cada 12 horas confirmou HAR (Figura 2A) secundária a doença de Cushing (Figura 1) foi introduzida a espironolactona 25 mg ao dia no esquema terapêutico.

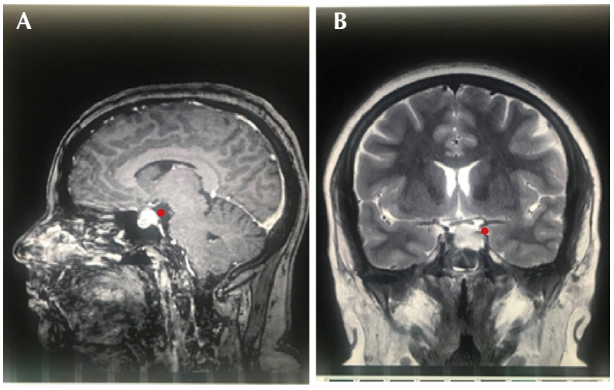


Figura 1. Lesão expansiva adeno-hipofisária compatível com macroadenoma, como indicado pela seta. Nodulação com hipersinal em T1 no extremo lateral direito do interior selar, inespecífica, mas que pode corresponder a neurohipófise deslocada. A – RNM de sela túrcica na projeção sagital. B – RNM de sela túrcica em projeção coronal.

Após adoção de medidas não farmacológicas e acompanhamento nutricional houve perda de 12 Kg do peso inicial.

Optou-se inicialmente pela introdução de cetoconazol (200 mg 2x/dia) e posteriormente 200 mg 3x/dia sem melhora clínica e/ou imagem após 6 meses. Foi indicada e submetida a cirurgia por abordagem transesfenoidal cujo resultado cirúrgico foi considerado satisfatório.

Realizada avaliação clínica no setor de Cardiopatia Hipertensiva depois de 3 meses do procedimento, a paciente encontrava-se assintomática e ao exame físico estava em bom estado geral, hidratada, normocorada, anictética, afebril, ausência de estrias violáceas ou fascies cushingoide. Pesava 93kg, circunferência abdominal 94cm, IMC 36,3 kg/m2. A PA (mm Hg) média de 2 medidas em MSE 129/78, FC 82 bpm, FR 19 irpm. Ausculta cardíaca e pulmonar normais, abdome flácido, indolor à palpação e sem visceromegalias. As extremidades não evidenciaram edemas e os pulsos eram rítmicos e simétricos.

Os exames laboratoriais realizados posteriormente estavam dentro dos limites normais. A MAPA 24 horas realizada após procedimento evidenciou medidas pressóricos normais (Figura 2B).

DISCUSSÃO

A SC é uma afecção causada por exposição prolongada a níveis excessivos de cortisol ou outros glicocorticoides de fontes endógenas ou exógenas. É caracterizada clinicamente por obesidade na parte superior do corpo, hipertensão arterial, diabetes, osteoporose, hirsutismo, amenorreia e excesso de líquido corporal. A SC endógena ou hipercortisolismo espontâneo é dividido em dois grupos, aqueles causados por excesso de hormônio ACTH e os que são independentes do ACTH. A DC é uma doença da hipófise caracterizada pelo aumento da secreção do ACTH o que leva à hipersecreção de cortisol pelas glândulas suprarrenais resultando na SC. A DC endógena é rara e de difícil diagnóstico.

A HA é uma manifestação frequente da SC e está presente

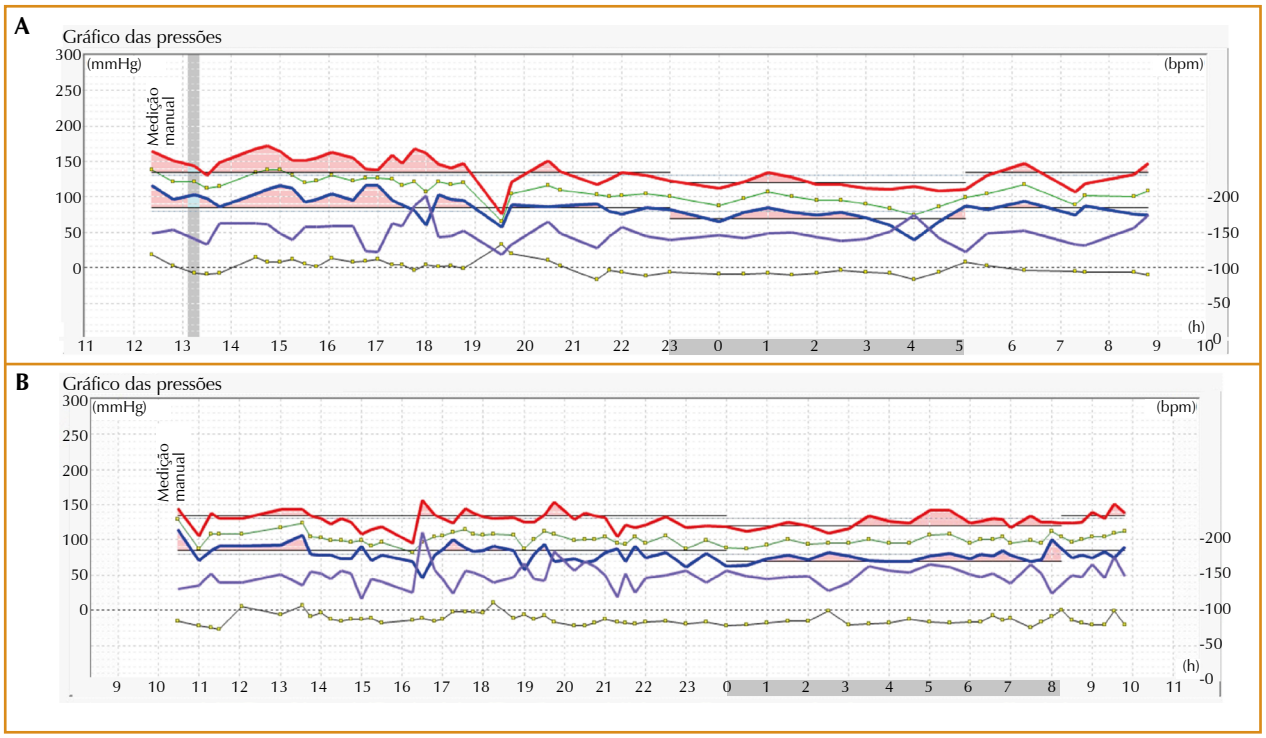


Figura 2. A - Gráfico dos valores pressóricos sistólicos/diastólicos (mm Hg) pela MAPA realizada antes do procedimento cirúrgico: período total:137/87, vigília 142/92, sono 118/71, ascensão matinal 18 mm Hg, descenso do sono (%) 17%/23%, carga pressórica (%): vigília 68%/73%, sono 36%/64%, total 60%/71%. B - Gráfico dos valores pressóricos sistólicos/diastólicos (mm Hg) pela MAPA após procedimento cirúrgico: período total 128/79, vigília 129/81, sono 125/76, ascensão matinal 18 mm Hg, descenso do sono (%) 3%/6%, cargas pressóricas (%): vigília 30%/32%, sono 65%/75%, total 40%/45%.

em 80% dos casos.[2] Ela surge precocemente e é um fator de risco para mortalidade,[3] daí a importância de se fazer este diagnóstico. Da mesma forma deve-se pensar em SC principalmente no aparecimento de hipertensão em jovens e em casos de HAR.

A idade da paciente e os níveis pressóricos apresentados chamaram a atenção para uma investigação minuciosa do caso e foi realizada a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 h que confirmou a presença de HAR.[9] Somando-se a isto, os dados clínicos da anamnese (cefaleia, alterações visuais, insônia), alterações de exame físico (facie Cushingoide, obesidade central, giba, estrias violáceas abdominais) e laboratoriais sugeriram fortemente a possibilidade da síndrome de Cushing e foi iniciada a investigação desta condição.

Estabelecer a causa da síndrome de Cushing é um dos processos mais desafiadores da clínica. Testes bioquímicos, incluindo dosagem do ACTH plasmático, supressão de dexametasona em altas doses e teste de estímulo do hormônio liberador de corticotropina, são essenciais para o diagnóstico diferencial. No entanto, nenhum teste existente tem precisão diagnóstica suficiente quando usado sozinho. O uso adjuvante de imagens focadas, incluindo tomografia computadorizada, RNM e modalidades de imagens nucleares, geralmente pode fornecer um diagnóstico. Em pacientes com SC dependente de ACTH, a amostragem bilateral do seio petroso inferior pode facilitar o diagnóstico em pessoas com características clínicas, bioquímicas ou de imagens discrepantes.[10]

No nosso caso, o quadro de hipercortisolismo foi estabelecido e feita a diferenciação entre SC dependente de ACTH e não dependente de ACTH. O hipercortisolismo foi confirmado por meio de dosagem do ACTH plasmático em duas amostras que estavam aumentadas (>15pg/mL) e configurou-se a SC dependente de ACTH, responsável pela maioria dos casos (80%).[11] Diante desta confirmação laboratorial seguiu-se a investigação quanto a sua possível etiologia. Como a maioria destes (90%) tem como causa a doença de Cushing por adenoma hipofisário foi realizada a investigação por método de imagem.[11]

Apesar da investigação com RNM fazer-se necessária, em mais de 40% dos casos o exame pode não ser capaz de evidenciar o adenoma.[12] O diagnóstico neste caso foi realizado com base nos exames laboratoriais e pela RNM que foi conclusiva quanto à presença de macroadenoma hipofisário e afastando a possibilidade de produção ectópica de ACTH na SC.

O tratamento da SC é essencial para reduzir a mortalidade e as comorbidades associadas. O tratamento eficaz inclui a normalização dos níveis de cortisol ou sua ação. Também inclui a normalização de comorbidades por meio do tratamento direto da causa da SC e de tratamentos adjuvantes (por exemplo, anti-hipertensivos). A ressecção cirúrgica da (s) lesão (ões) causal (s) geralmente é a abordagem de primeira linha. A escolha dos tratamentos de segunda linha, incluindo medicamentos, adrenalectomia bilateral e radioterapia (para tumores com corticotrópicos), deve ser individualizada para cada paciente.

A ressecção cirúrgica da(s) lesão (ões) pode ser seguida por

remissão da doença em cerca de 78% e recidiva em cerca de 13% dos pacientes durante o período de 10 anos após a cirurgia, de modo que quase um terço dos pacientes experimenta a longo prazo uma falha da cirurgia e requer um tratamento de segunda linha adicional. Pacientes com DC persistente ou recorrente requerem tratamentos adicionais, incluindo radioterapia hipofisária, cirurgia adrenal e/ou terapia clínica. A radioterapia hipofisária é eficaz no controle do excesso de cortisol em uma grande porcentagem de pacientes, mas está associada a um risco considerável de hipopituitarismo. A adrenalectomia bilateral é seguida de um controle rápido e definitivo do excesso de cortisol em quase todos os pacientes, mas induz a insuficiência adrenal.

A terapia clínica adquiriu recentemente um papel mais importante em relação ao passado, devido ao uso recente de novos compostos capazes de controlar a secreção ou ação do cortisol. Atualmente, a terapia clínica é usada como tratamento pré-cirúrgico, principalmente para doenças graves; ou como tratamento pós-cirúrgico, nos casos de falha ou ressecção cirúrgica incompleta do tumor; ou como terapia de transição antes, durante e após a radioterapia enquanto espera o controle da doença; ou, em casos selecionados, como terapia primária, principalmente quando a cirurgia não é uma opção. O cetoconazol, dirigido para a adrenal, é o fármaco mais utilizado, principalmente por sua rápida ação, enquanto o antagonista do receptor de glicocorticoide, o mifepristone, é altamente eficaz no controle de comorbidades clínicas, principalmente a intolerância à glicose, sendo, portanto, um tratamento útil para DC quando é associada a diabetes. Os medicamentos direcionados à hipófise têm a vantagem de atuar no local responsável pela DC, o tumor hipofisário. Entre esse grupo de drogas, o agonista da dopamina cabergolina e o análogo da somatostatina pasireotida resultam na remissão da doença em um subgrupo consistente de pacientes com DC. O pasireotido pode ser usado para o tratamento da DC quando a cirurgia falhou ou quando a cirurgia não é uma opção, e o mifepristone para o tratamento da SC quando associado ao comprometimento do metabolismo da glicose em caso de falta de indicação cirúrgica. A experiência recente sugere que a combinação de diferentes drogas pode ser capaz de controlar o excesso de cortisol na grande maioria dos pacientes com DC.[13]

Neste caso, a paciente foi tratada com cetoconazol por seis meses. O cetoconazol é um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento da DC, apesar de ser usado *off label*. Este composto é um fármaco antifúngico imidazol que inibe reversivelmente a esteroidogênese adrenal por meio da ação de várias enzimas (isto é, colesterol desmolase, 17aOH e 11b-hidroxilase). O cetoconazol também inibe a produção de andrógenos, resultando em hipogonadismo em homens (ginecomastia, diminuição da libido e disfunção erétil); em mulheres, ao contrário, pode melhorar o hiperandrogenismo.[14] Os efeitos colaterais leves são relativamente comuns e incluem dor de cabeça, náuseas e erupção na pele. Outro efeito colateral importante é o aumento dos níveis de transaminases hepáticas em até três vezes o limite superior. Esse aumento geralmente é assintomático e reversível com a interrupção do medicamento ou redução da dose. Portanto, é importante monitorar as transaminases hepáticas durante o primeiro mês de tratamento e depois disso. Insuficiência hepática idiossincrática grave foi descrita em raras ocasiões.[14] É um medicamento que pode oferecer uma taxa de controle que varia entre 30 e 80%.[15]

A ressecção cirúrgica é a melhor e única forma de tratamento definitivo da doença de Cushing[15] e possui altas taxas de remissão inicial relatadas após a intervenção que variaram de 69% a 98%. Porém Shepard et al. encontraram taxas de recorrência que variaram de 7% e 66%.[16]

A hipertensão é uma das características relevantes da DC endógena pois está presente em cerca de 80% dos pacientes adultos e em cerca de 47% de crianças. A hipertensão na DC está significativamente correlacionada com a duração do hipercortisolismo e resulta da interação entre vários mecanismos fisiopatológicos que regulam o volume plasmático, a resistência vascular periférica e o débito cardíaco, todos aumentados nesse estado. Os glicocorticoides causam hipertensão por vários mecanismos: sua atividade mineralocorticoide intrínseca; pela ativação do sistema renina-angiotensina; pelo aumento de substâncias vasoativas e pela supressão dos sistemas vasodilatadores. Além disso, os glicocorticoides podem exercer alguns efeitos hipertensivos na regulação cardiovascular pelo sistema nervoso central (SNC) por meio dos receptores de glicocorticóides e mineralocorticoides.

A hipertensão na DC geralmente se resolve com a remoção cirúrgica do tumor, mas os pacientes requerem tratamento anti-hipertensivo farmacológico no pré e algumas vezes no pós-operatório. As tiazidas e a furosemida devem ser evitadas, enquanto o bloqueio adrenérgico e os antagonistas dos canais de cálcio são geralmente ineficazes. Os IECA, BRA e antagonistas dos receptores mineralocorticoides, são boas opções anti-hipertensivas; os agonistas do PPAR-γ podem ajudar em muitos aspectos da síndrome de resistência à insulina e o antagonista do receptor de glicocorticoide, relativamente seletivo, mifepristone (RU 486) pode reduzir a pressão arterial em pacientes com DC. Agentes neuromoduladores como os inibidores da serotonina ciproheptadina e ritanserina, ácido valproide, agonistas da dopamina, análogos da somatostatina podem ocasionalmente ser eficazes, assim como drogas que atuam diretamente nos níveis adrenais, como o cetoconazol.[8]

A paciente foi abordada cirurgicamente e após 38 meses do início da investigação evoluiu com normalização dos níveis pressóricos no consultório e à MAPA (vigília) sem uso de medicações antihipertensivas, assim como melhora do perfil metabólico laboratorial. (Figura 2B)

A adoção de medidas comportamentais saudáveis e atividade física orientadas e acompanhadas durante o seguimento ambulatorial da paciente levaram a mudança de hábitos de vida e contribuiram para a perda de peso, o que certamente teve impacto no controle pressórico, mas a retirada da medicação anti-hipertensiva só se deu após a retirada cirúrgica do adenoma.

Com a remoção cirúrgica do tumor pode haver cura da HA, porém 30% dos pacientes mantêm HA sistólica e 25% HA diastólica.[8] Foi encontrada uma correlação entre a duração da HA antes da cirurgia e a persistência no pós-operatório.[8]

O acompanhamento dos níveis pressóricos após ressecção cirúrgica devem portanto ser monitorados e caso necessário a reintrodução dos agentes anti-hipertensivos.

O tratamento da hipertensão na DC continua sendo uma tarefa difícil e um grande desafio, a fim de diminuir a morbimortalidade associada à doença.

REFERÊNCIAS

1. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3Supl.3):1-83.
2. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing´s syndrome: a review of best practice. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23 Suppl 1:S5-14. doi: 10.1016/S1521-690X(09)70003-X.
3. Isidori AM, Graziadio Ch, Paragliola RM, et al., ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. J Hypertens. 2015;33(1):44–60. doi: 10.1097/HJH.0000000000000415.
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5593-602. doi: 10.1210/jc.2003-030871.
5. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. Endocr Rev. 2005;26(6):775-99. doi: 10.1210/er.2004-0025.
6. Cuevas-Ramos D, Ting Lim DS, Fleseriu M. Update on medical treatment for Cushing's disease - Clin Diabetes Endocrinol. 2016;2:16. doi: 10.1186/s40842-016-0033-9.
7. Prevedello DM, Challinor SM, Tomycz ND, Kassam A. Diagnosing, managing Cushing's disease: a multidisciplinary overview. Review of Endocrinology. 2009;1:19-24.
8. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:44-9. doi: 10.1159/000314315.
9. de La Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 2011;57(5):898-902.
10. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34(2):403-21, x. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.009.
11. Tritos NA, Biller BMK. Current management of Cushing's disease. J Intern Med. 2019 ; 286 (5): 526-541. doi: 10.1111/joim.12975.
12. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(5):607–23. doi:10.1016/j.beem.2009.06.001.
13. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev. 2015;36(4):385-486. doi: 10.1210/er.2013-1048.
14. Machado MC, Fragoso MCBV, Moreira AC, et al. A review of Cushing's disease treatment by the Department of Neuroendocrinology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018;62/1. Doi: 10.20945/2359-3997000000014
15. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 ;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
16. Shepard MJ, Mehta GU, Xu Z, et al. Technique of Whole-Sellar Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results from a Multicenter, International Cohort Study. World Neurosurg. 2018 Aug;116:e670-e679. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.067.