ISSN: 1646-8287

NÚMERO 51

ÓRGÃO OFICIAL DA

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO
Portuguese Society of Hypertension

REVISTA PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO E RISCO CARDIOVASCULAR

- Análise Pragmática da Comorbilidade Associada a Doentes com Hipertensão Arterial em Cuidados de Saúde Primários
- Eficácia da Associação Fixa de Amlodipina com Lisinopril em Doentes com Hipertensão Arterial de Grau II e III
- Síndromes Hipertensivos na Gravidez: Resistência à Adesão ou Hipertensão Arterial Resistente?
- Aortite Estenosante e HTA
- Será o Stress Oxidativo um Factor/Marcador de Risco no Desenvolvimento da Hipertensão Arterial Essencial?

JANEIRO/FEVEREIRO 2016

capa.indd 1 1/30/2016 4:04:42 PM

ÍNDICE

6
ARTIGO ORIGINAL
Análise Pragmática da Comorbilidade Associada a Doentes com Hipertensão Arterial em Cuidados de Saúde Primários
Pragmatic Analysis of Comorbidity Associated with Patients with Hypertension in the Primary Health Care Setting
Eficácia da Associação Fixa de Amlodipina com Lisinopril em Doentes com Hipertensão Arterial de Grau II e III
Efficacy of a Fixed-dose Association of Amlodipine and Lisinopril in Grade II and III Hypertensive Patients

22
CASO CLÍNICO
Síndromes Hipertensivos na Gravidez: Resistência à Adesão ou Hipertensão Arterial Resistente?
Hypertensive Syndromes in Pregnancy: Low Compliance to Treatment or Resistant Hypertension?
Aortite Estenosante e HTA
Stenotic Aortitis and Hypertension

30
ARTIGO DE REVISÃO
Será o Stress Oxidativo um Factor/Marcador de Risco no Desenvolvimento da Hipertensão Arterial Essencial?
Homocysteine and its Implications in Hypetension and Vascular Diseases

40
PRÉMIOS
Bolsa Menarini

FICHA TÉCNICA
Revista Médica Bimestral, excluída de registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12 do D. R. nº 8/99 de Junho de 1999.

ISNN 1646-8287

N.ºs avulsos: 10€
Assinatura anual: 35€
Tiragem: 5.000 exemplares
Depósito legal: 265384/07
Propriedade:
Grande Mensagem, Edições e Publicidade, Lda.
Av. Bombeiros Voluntários, n.º 52, Loja 8 Sala G
1495-022 Algés
Tel: 91 439 81 85
Fax: 21 357 90 21
E-mail: revphip@gmail.com
Design gráfico:
Inês Almaça Tlm: 91 485 46 00
E-mail: inesalmaca@hotmail.com

Impressão:
CMYKGLOSS Impressores, Lda.
Estrada de Barros, Elospark, Pav. 6
2725-193 Algueirão - Mem Martins
Tel: 21 926 15 97/8
Fax: 21 926 15 99
E-mail: geral@cmyk.pt

capa.indd 3 1/24/2016 7:26:58 PM

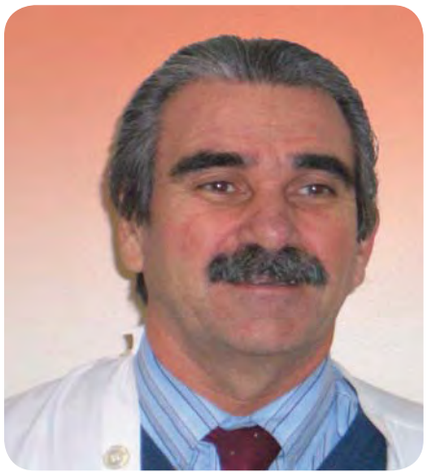
Editor Chefe / Editor-in-Chief
Prof. J. Braz Nogueira

Editor Adjunto / Deputy Editor
Dr. Vitor Ramalhinho

Conselho Científico Nacional e Internacional
National and International Scientific Board
Prof. Manuel Carrageta
Prof. Ricardo Seabra Gomes
Prof. Luís Martins
Prof. Fernando Pádua
Prof. Gorjão Clara
Prof. Pereira Miguel
Prof. Martins Prata
Prof. José Barbas
Prof. Rocha Gonçalves
Prof. Victor Gil
Prof. Luciano Ravara
Prof. Salgado Borges
Prof. Rui Carrapato
Prof. Jose Juanatey
Prof. Josep Redon
Prof. Fernando Nobre
Prof. Pinto Carmona
Prof. Agostinho Monteiro
Prof. Massano Cardoso
Prof. Luz Rodrigues
Prof. Jorge Polónia
Prof. Manuel Bicho
Prof. José Luís Medina
Prof. Davide Carvalho
Prof. Luís Sobrinho
Dr. Alcindo Maciel Barbosa
Dr. João Saavedra
Dr. Oliveira Soares
Dr. Soares Franco
Dr. Vital Morgado
Dr. Mariano Pego
Dr. Rasiklal Ranchhod
Dr. Lacerda Nobre
Dr. Pastor Santos Silva
Dr. António Jara

Conselho Redactorial / Editorial Board
Prof. Pinto Carmona
Prof. Agostinho Monteiro
Prof. Massano Cardoso
Prof. Jorge Polónia
Prof. Manuel Bicho
Prof. José Luís Medina
Prof. Davide Carvalho
Dr. Luís Calçada Correia
Dr. José Nazaré
Dr. Jorge Cotter
Dra. Teresa Fonseca
Dr. João Maldonado
Dr. Carlos Moreira
Dr. Mesquita Bastos
Dr. José Alberto Silva
Dra. Paula Amado
Dra. Paula Alcântara
Dra. Teresa Rodrigues
Dr. Pedro Marques da Silva
Dr. Fernando Pinto
Dr. Pedro Guimarães Cunha

EDITORIAL



Neste número da nossa Revista que será distribuído durante o 10.º Congresso Português de Hipertensão e Risco Cardiovascular em Vilamoura são publicados um conjunto de artigos de muito interesse.

O artigo de revisão de Paulo Bastos e Mesquita Bastos aborda o importante problema do stresse oxidativo como factor e/ou marcador de risco da HTA essencial com influência na transcrição genética e na disfunção endotelial bem como a importância, neste contexto, de novos biomarcadores na orientação diagnóstica e terapêutica.

No trabalho de Irene Trindade é feita uma cuidadosa análise dos hipertensos observados no 1º semestre de 2014 numa USF sendo referidas não só a repercussão orgânica e os factores de risco associados como as comorbilidades e terapêutica respectiva. De salientar que o número médio de diagnósticos registado por doente foi de 6 sendo a dislipidemia o factor de risco mais frequentemente associado à HTA e sendo 2 o n.º médio de anti-hipertensivos e 5 o n.º de fármacos de toma crónica por doente.

No artigo de João Maldonado e colabs são apresentados os resultados de um estudo sobre o efeito anti-hipertensivo de uma associação fixa de um antagonista do cálcio com um IECA em 30 hipertensos de grau II e III e mesmo no fim de 8 semanas de terapêutica. De realçar o controlo tensional em cerca de 70% deles em avaliação por MAPA bem como melhoria na microalbúminuria e a ausência de efeitos colaterais, se bem que num período de seguimento curto.

São ainda publicados 2 interessantes casos clínicos. O 1º de Svetlana Ilina e colabs em que é descrito um caso raro de arterite de Takayasu com HTA grave secundária a envolvimento das artérias renais e o 2º da autoria de Sílvia Martins e colabs, que, a propósito de um caso de HTA durante a gravidez que se veio a complicar de pré-eclampsia grave, chama a atenção para o papel fundamental do médico de família no seguimento e orientação de grávidas em particular se hipertensas.

Por fim, desejando um ótimo 2016, fazemos votos para que o nosso Congresso tenha o êxito habitual, não só científico como social, e contribua para a divulgação nacional e internacional da investigação científica em curso nesta tão importante área da Medicina.

J. Braz Nogueira

Endereço de e-mail para a submissão de artigos na Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão: revphip@gmail.com

capa.indd 4 1/24/2016 7:27:15 PM

ANÁLISE PRAGMÁTICA DA COMORBILIDADE ASSOCIADA A DOENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL EM CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

PRAGMATIC ANALYSIS OF COMORBIDITY ASSOCIATED WITH PATIENTS WITH HYPERTENSION IN THE PRIMARY HEALTH CARE SETTING

Irene Donat Trindade

Médica Interna de Medicina Geral e Familiar (2º Ano)
USF Descobertas, ACES Lisboa Ocidental de Oeiras

Endereço correio electrónico: trindade.irene@gmail.com
Endereço postal: Bairro Jardim Nº6 1º dto, 1600-479, Lisboa

Palavras-chave:
Comorbilidade,
Hipertensão Arterial,
Cuidados de Saúde Primários

Resumo

Introdução: *Em Cuidados de Saúde Primários (CSP) a comorbilidade torna-se a regra e não a excepção.*
Objectivos: *Caracterizar as comorbilidades encontradas durante a consulta realizada a doentes com Hipertensão Arterial (HTA) em contexto de CSP por forma a contribuir para a discussão de eventuais estratégias para melhoria dos cuidados de saúde prestados a estes doentes.*
Metodologia: *Tendo como base uma lista de utentes de uma Unidade de Saúde Familiar, recolheu-se a informação dos registos das consultas realizadas a doentes com HTA no primeiro semestre de 2014. Critérios de inclusão: idade superior a 18 anos, HTA registada na lista de problemas de saúde e pelo menos uma consulta realizada nesse período de tempo. Analisou-se informação demográfica e clínica (problemas de saúde, medicação e hábitos). Tratamento estastístico: Excel, Microsoft Office®.*
Resultados: *A lista em estudo incluíu 1773 utentes, 407 dos quais com HTA. Foram abrangidos pelo estudo 276 desses indivíduos, média de idades de 70.8 anos, 65.9% mulheres e 34.1% homens. Em 78.6% (n=217) dos casos não se registaram complicações associadas à HTA, 17.0% (n=47) apresentava uma lesão de órgão alvo (LOA) e 4.4% (n=12) duas LOA. A cardiopatia hipertensiva figurou como principal LOA (45.7%, n=32), seguida da doença cerebrovascular (30.0%, n=21), doença arterial periférica (18.6%, n=13) e insuficiência renal (5.7%, n=4). O número médio de problemas de saúde observado foi de 6.3; por ordem decrescente de frequência são: dislipidémia (53.6%, n=148), diabetes mellitus tipo 2 (23.9%, n=66), osteoartrose (10.9%, n=30), depressão (9.4%, n=26), lombalgia (8.7%, n=24) e obesidade (8.3%, n=23). Foram prescritos, em média, 2.0 anti-hipertensores e 5.1 medicamentos crónicos, por indivíduo.*
Conclusão e Discussão: *São necessárias ferramentas de apoio à decisão clínica, guias de orientação entre outros tipos de suporte clínico dirigidos à abordagem de sistemas complexos que envolvam, nomeadamente, patologia endócrina, osteoarticular e perturbação do humor nos indivíduos com HTA.*

Keywords:
Comorbidity,
Hypertension,
Primary Health Care

Abstract

Introduction: *Comorbidity is becoming the rule rather than the exception for patients seen in primary health care (PHC).*
Objectives: *To characterize the comorbidity found during office visits in patients with Hypertension in PHC context in order to contribute for the discussion of possible strategies designed to improve health care service quality provided to such patients.*
Methodology: *Information was collected from clinical records of consultations held to patients with Primary Hypertension in the first trimester of 2014, using a patient list from a PHC center. Inclusion criteria: patients over 18 years of age, Hypertension registered in the health problem list and at least one consultation performed in the period of time mentioned above. Demographic and clinical (health problems, medication and habits) information was analyzed. Statistical analysis performed using Excel, Microsoft Office®.*
Results*: The studied list included 1773 patients, 407 of whom with Hypertension. Two hundred and seventy six patients with Hypertension were included in the study, with an average of 70.8 years of age, 65.9% female and 34.1% male. About two thirds of cases showed no complications associated with Hypertension (78.6%, n=217), 17.0% (n=47) revealed one target organ disease and 4.4% (n=12) two target organ diseases. In decreasing order of frequency, hypertensive cardiopathy figured as the main target organ disease found during office visits (45.7%, n=32), followed by cerebrovascular disease (30.0%, n=21), peripheral arterial disease (18.6%, n=13) and renal insufficiency (5.7%, n=4). The mean number of health problems found was 6.3; in decreasing order of frequency they were: dyslipidemia (53.6%, n=148), type 2 diabetes mellitus (23.9%, n=66), osteoarthrosis (10.9%, n=30), depression (9.4%, n=26), back pain (8.7%, n=24) and obesity (8.3%, n=23). An average of 2.0 antihypertensive drugs and 5.1 chronic drugs per patient were prescribed.*
Conclusion and Discussion: *Clinical decision support systems, guidelines and other clinical tools oriented to complex systems approach are necessary. They should embrace endocrine, musculoskeletal and psychiatric disorders when approaching patients with Hypertension.*

ArtigoOriginal1.indd 6 1/21/2016 3:13:57 PM

Introdução

Segundo o estudo *Valsim por Cortez-Diaz e seus colaboradores* a prevalência da Hipertensão Arterial (HTA) em Portugal atinge os 42.6%.[1] Mais de metade da população portuguesa tem uma ou mais doenças crónicas (52.3%) e cerca de um quarto (26.5%) tem pelo menos duas doenças crónicas.[2]

A comorbilidade é entendida como a co-ocorrência de múltiplas doenças crónicas ou agudas e condições médicas no mesmo indivíduo Na prática clínica são muitos os casos em que o médico de Medicina Geral e Familar se depara, no mesmo doente, com diversidade de problemas para além da HTA. Em Cuidados de Saúde Primários (CSP) a comorbilidade torna-se a regra e não a excepção, à medida que a população se torna mais envelhecida.[3,4] Os problemas sociais e económicos podem interferir com o controlo da HTA, contudo, do ponto de vista orgânico, as doenças estão ligadas entre si através de mecanismos de *feedback* que podem levar à descompensação do estado de saúde do indivíduo. Esta alteração da homeostase deve-se, também, à não linearidade dos efeitos causados pela interacção das várias doenças e aos mecanismos internos e externos que afectam o indivíduo.[5] Os doentes que requerem cuidados de saúde complexos necessitam do apoio tanto dos serviços médicos e de assistência social, como de uma variedade de outros prestadores de cuidados. A medicina centrada no doente parece ser um modelo promissor na prestação de cuidados abrangentes e coordenados aos doentes com comorbilidade.[6]

A depressão e a ansiedade podem interferir com diversas doenças crónicas incluíndo a HTA, nomeadamente na adesão à terapêutica.[7,8] Não obstante a ausência de estudos sobre a prevalência das perturbações do humor, anteriormente referidas, em Portugal, entre o ano de 2012 e 2013 verificou-se um acréscimo de 16% no consumo de fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal, atingindo os valores mais altos da última década. No mesmo período de tempo, o consumo de anti-depressivos aumentou cerca de 18%.[2,9,10]

Os órgãos alvo de lesão pela Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) sobrepõem-se aos da HTA, contribuindo sinérgicamente para o aumento do risco cardiovascular.[11,12] Da análise de indicadores de avaliação de desempenho de CSP relativamente a doenças crónicas a nível nacional, a proporção de utentes com diagnóstico de DM 2 e com diagnóstico de HTA figura 7.29% e 20.35% respectivamente.[10] A prevalência de diabetes verificada para a população portuguesa foi de 11.7%.[13]

Considera-se, então, importante, avaliar os problemas mais prevalentes nos indivíduos com HTA, observados na prática clínica diária em CSP por forma a facilitar a aquisição da perspectiva dos doentes como um todo. A identificação das possíveis interacções dos vários sistemas, a reflexão sobre os problemas mais prevalentes e factores internos e externos do indivíduo poderão auxiliar na identificação de causas de descompensação, recursos facilitadores da adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico da HTA, entre outras soluções para os problemas que surgem diariamente em consulta a indivíduos com HTA.

Objectivos

Este trabalho tem como objectivo caracterizar a comorbilidade encontrada durante a consulta realizada a doentes com HTA em contexto da prática clínica diária em CSP por forma a contribuir para a discussão de eventuais estratégias de melhoria dos cuidados prestados a essa população. A abordagem a esta problemática baseia-se na análise dos vários factores relacionados, ou não, com HTA que possam interferir na decisão clínica do médico de Medicina Geral e Familiar (MGF), em detrimento da visão isolada da HTA dentro dos problemas de saúde dos doentes.

Metodologia

Tendo como base uma lista de utentes de uma Unidade de Saúde Familiar, recolheu-se a informação dos registos das consultas realizadas a doentes com HTA no primeiro semestre de 2014. Foram incluídos os indivíduos com HTA registada na lista de problemas de saúde, com pelo menos uma consulta realizada nesse período de tempo e com mais de 18 anos de idade. As características demográficas tidas em conta na população em estudo foram o sexo e a idade. No âmbito clínico parametrizou-se o número e o tipo de problemas de saúde e, nestes, as complicações secundárias à HTA caracterizadas por órgão alvo, número de medicamentos anti-hipertensores e número total de medicamentos de toma crónica; foram ainda registados os hábitos tabágicos e de consumo de álcool até aos dois anos anteriores à data da colheita dos dados. Considerou-se insuficiência renal nos doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1.73m2 e/ou determinações do valor de creatinina sérica iguais ou superiores a 1.5 mg/dl. O tratamento estatístico foi executado através do programa Excel, Microsoft Office®.

Resultados

A lista em estudo incluíu 1773 utentes, 407 dos quais com HTA. No primeiro semestre de 2014 foram realizadas 276 consultas a doentes com diagnóstico de HTA, com uma média de idade de 70.8 anos, mediana e moda de 71 e 75 anos de idade, respectivamente; os valores encontrados variaram entre os 41 e os 100 anos de idade. Em relação à distribuição por género, 65.9% (n=182) dos indivíduos eram de sexo feminino e 34.1% (n=94) do sexo masculino.

Relativamente à recolha de informação sobre lesão de orgão alvo foram identificados os problemas registados que traduzissem afecção do cérebro (doença cerebrovascular), do coração (cardiopatia hipertensiva), dos vasos arteriais periféricos (doença arterial periférica) e do rim (insuficiência renal). A retina não foi incluída como orgão alvo associada a HTA pela ausência de informação nos registos clínicos analisados. A identificação destas patologias foi efectuada com recurso à lista de problemas e aos meios complementares de diagnóstico disponíveis no processo clínico do doente. Desta análise verificou-se que 78.6% (n=217) dos casos não apresentava qualquer complicação registada, 17.0% (n=47) apresentava uma lesão de órgão alvo e 4.4% (n=12) duas lesões de órgão alvo (figura 1). Por ordem decrescente de frequência, a cardiopatia hipertensiva figurou

ArtigoOriginal1.indd 7 1/30/2016 4:22:23 PM

como principal lesão de órgão alvo encontrada durante as consultas (45.7%, n=32), seguida da doença cerebrovascular (30.0%, n=21), doença arterial periférica (18.6%, n=13), e por último 5.7% (n=4) de frequência relativa de insuficiência renal crónica (Quadro I).

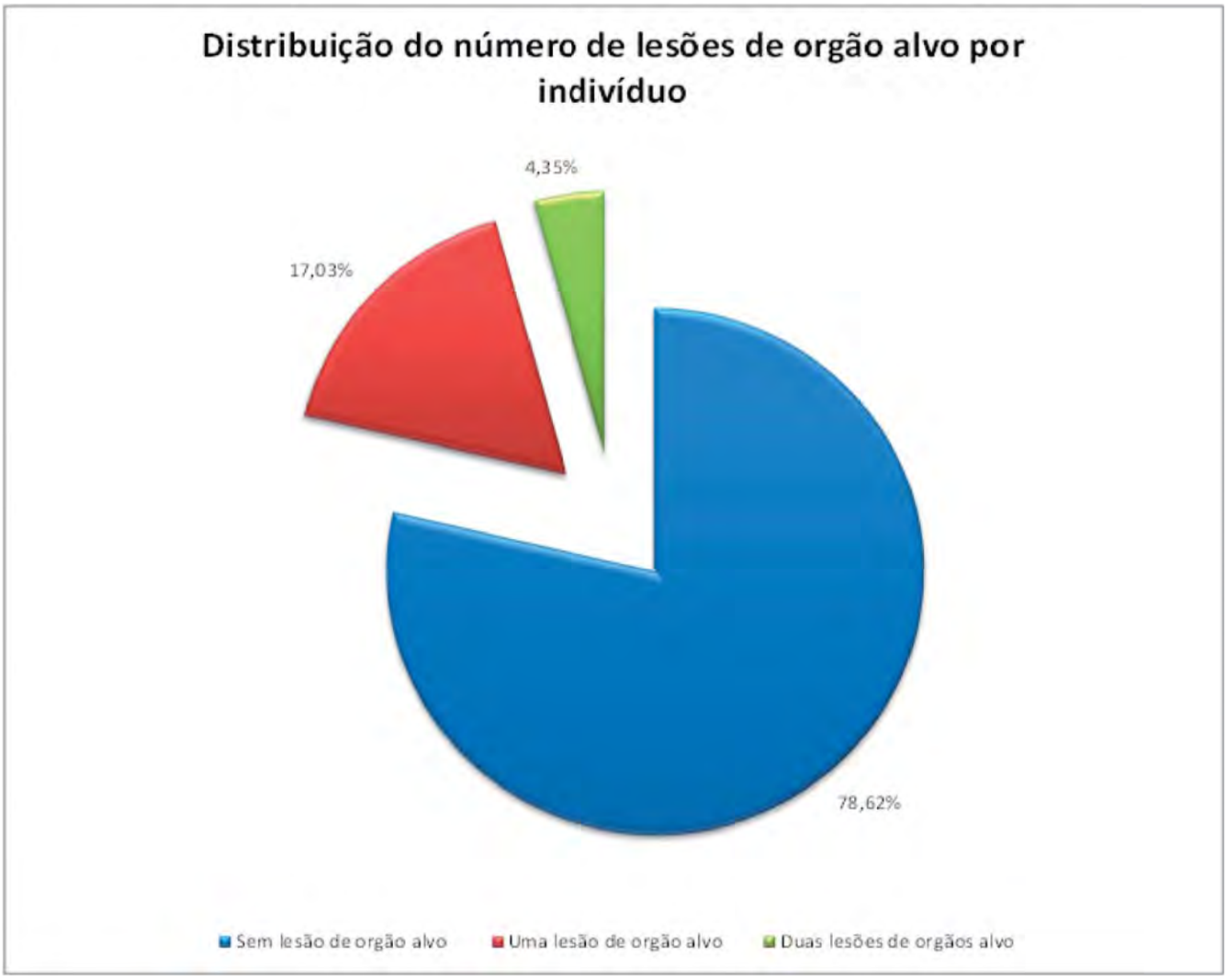


Figura 1: Distribuição do número de lesões de orgão alvo atribuíveis a HTA por indivíduo.

Quadro I: Frequência relativa e absoluta das lesões de orgão alvo encontradas nos doentes com Hipertensão arterial

Lesão de orgão alvo	Frequência	
	Relativa (%)	Absoluta (n)
Cardiopatia hipertensiva	45.7	32
Doença cerebrovascular	30.0	21
Doença arterial periférica	18.6	13
Insuficiência renal	5.7	4
Total	100	70

ArtigoOriginal1.indd 8 1/21/2016 3:13:58 PM

O número médio de problemas de saúde registado na lista de problemas do processo clínico dos casos analisados foi de 6.3, sendo a mediana seis e a moda cinco; variando de um a 17, valor mínimo e máximo, respectivamente. Por ordem descrescente de frequência, foram codificados segundo as normas *International Classification of Primary Care* 2 (ICPC 2) na lista de problemas das consultas analisadas, os seguintes problemas: alteração do metabolismo dos lípidos (53,6%, n=148), diabetes não-insulino dependente (23.9%, n=66), osteoartrose (10.9%, n=30), perturbação depressiva (9.4%, n=26), sinal/sintoma da região lombar (8.7%, n=24) e obesidade (8.3%, n=23). Na figura 2 encontra-se o gráfico que ilustra as 15 patologias mais frequentemente registadas na lista de problemas dos indivíduos analisados.

Relativamente à análise da terapêutica farmacológica, foram prescritos, em média, 2.0 anti-hipertensores por indivíduo, sendo 5.1 a média de medicamentos de toma crónica registados na lista de medicação habitual de cada indivíduo estudado. Os valores da mediana e da moda aproximam-se dos valores da média para ambos os grupos de fármacos. O número máximo de fármacos anti-hipertensores e de medicamentos de toma crónica por indivíduo foi de cinco e 13, respectivamente.

Quanto à análise dos hábitos pessoais, a ausência de registos realizados nos dois anos anteriores à data da colheita de dados atingiu 48.9% (n=135) e 52.9% (n=146) para hábitos tabágicos e alcoólicos, respectivamente. Quarenta e dois por cento (n=116) dos doentes eram não fumadores, 9.1% (n=25) eram fumadores.

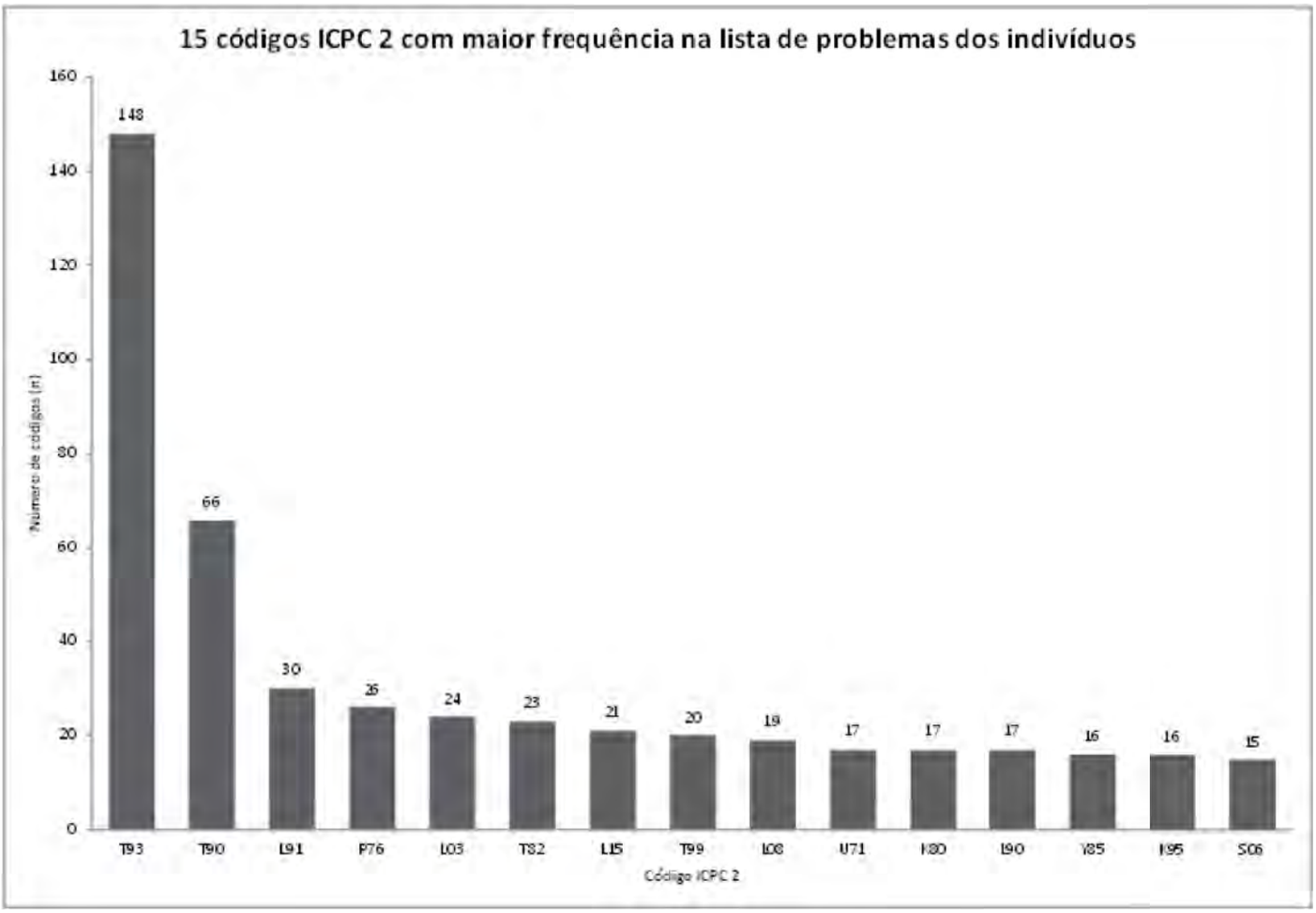


Figura 2: 15 Códigos ICPC mais frequentes na lista de problemas dos indivíduos com HTA analisados. Legenda: T93 – Alteração do metabolismo dos lípidos; T90 – Diabetes mellitus não insulino dependente; L91 – Osteoartrose, outra; P76 – Perturbação depressiva; L03 – Sinal/sintoma da região lombar; T82 – Obesidade; L15 – Sinal/Sintoma do joelho; T99 – Doença endócrina/metabólica/nutricional, outra; L08 – Sinal/Sintoma ombro; U71 – Cistite; K80 – Arritmia cardíaca NE; L90 – Osteoartrose do joelho; Y85 – Hipertrofia benigna prostática; K95 – Veias varicosas da perna; S06 – Erupção cutânea localizada.

ArtigoOriginal1.indd 10 1/21/2016 3:13:58 PM

Por último, 36.6% (n=101) dos doentes apresentavam-se como não consumidores de bebidas alcoólicas e 10.5% (n=29) como consumidores.

Discussão e Conclusão

O estudo revela uma prevalência do diagnóstico de HTA em mulheres superior à dos homens. Esta predominância pode ser discutida no âmbito das questões de género que condicionam a ida dos utentes aos CSP e do aumento da longevidade do sexo feminino em relação ao masculino.[14,15]

Os resultados de frequência de problemas de saúde na população com HTA do presente estudo e da população em geral avaliada por *José Guilherme Jordão* apresentam semelhanças.[16] De facto, a osteoartrose, as perturbações do humor como a depressão, a patologia endócrina como a DM2, a obesidade e a dislipidémia ocorrem nas primeiras 8 posições correspondentes aos problemas de saúde mais frequentes em ambos os estudos. Resultados igualmente aproximados encontram-se no Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006, no qual as sete doenças crónicas mais prevalentes em Portugal são, por ordem decrescente: HTA, doença reumática, dor crónica, depressão, DM2, Osteoporose e Asma.[2]

A prevalência de complicações de orgão alvo atribuíveis à HTA na população estudada mostrou, de uma forma global, valores mais elevados do que os obtidos por *Envagelista R. e seus colaboradores*.[17] Apesar desta diferença, a cardiopatia hipertensiva figurou como lesão de orgão alvo mais prevalente em ambos (45.7% vs 18%), seguida da doença cerebrovascular (30.0% vs 6%). Também semelhante é o facto da insuficiência renal surgir como lesão de orgão alvo menos prevalente (5.7% vs 3%). O elevado valor da média de idade da população estudada no presente trabalho (70.8 anos) comparativamente à da população estudada por *Envagelista R. e seus colaboradores* (52.6 anos) poderá ser um dos motivos pelo qual a prevalência de lesão de orgão alvo é superior no primeiro, contudo, existem outros factores clínicos e socio-económicos que poderão justificar a diferença.[17] Estes dados apontam para a necessidade de dispôr de um maior número de indivíduos estudados, estratificados não só por idade como por tempo de diagnóstico de doença o que permitiria melhor correlação da incidência das comorbilidades e eventual associação com outros factores individuais, metabólicos, terapêuticos e comportamentais.

A idade avançada da maioria dos indivíduos estudados é característica, não só da lista de utentes em causa, como também da população da área de influência da USF. Seria, então, interessante aumentar o número de estudos clínicos realizados a indivíduos com idade superior a 65 anos por forma a contribuir para uma prática baseada na evidência adaptada a esta realidade.

A lacuna e a deficiente caracterização nos registos dos hábitos pessoais relativos ao consumo de tabaco e álcool não permite inferir sobre a verdadeira frequência destes comportamentos na população estudada, nem do impacto na HTA e comorbilidades. Para além de aumentar o número de casos com registo clínico destes hábitos, deveria também ser feito um esforço na tentativa de os quantificar por forma a fomentar a intervenção breve e o tipo de consulta motivacional para a mudança dos estilos de vida. Há que considerar o facto de as codificações ICPC encontradas nos registos clínicos analisados não estarem validadas. Existe, assim, a possibilidade de ocorrência de eventuais problemas de saúde aos quais terá sido atribuído um código ICPC menos correcto, enviesando os resultados tanto da frequência de problemas de saúde como de lesão de orgão alvo atribuível à HTA.

A presente análise revelou um elevado número, tanto de problemas de saúde como de toma de medicamentos crónicos por indivíduo com HTA. A maioria das *guidelines* existentes estão dirigidas para o indivíduo com doença única ou isolada, enquanto que o doente da prática clínica diária se encontra muitas vezes inserido num sistema de comorbilidade.[18,19] Este é um dos motivos pelos quais seria importante promover estudos clínicos que incluíssem doentes com múltiplas doenças crónicas e factores de risco, como as mais prevalentes na presente análise: patologia endócrina como dislipidémia e DM2, patologia osteoarticular e patologia psiquiátrica como a depressão.[20] Seria, então, interessante incluir fármacos ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidiabéticos orais, insulina e hipolipidemiantes nos estudos clínicos dirigidos ao tratamento da HTA por forma a facultar informação baseada na evidência que auxilie a decisão clínica da terapêutica de doentes com HTA, patologia endócrina, osteoarticular e/ou do foro psiquiátrico simultaneamente.[21]

É sabido que perante uma situação complexa o clínico tem tendência para regredir e adoptar uma prática da medicina baseada na doença e não no doente.[6,22] Deveriam ser desenvolvidas técnicas e fornecida formação aos clínicos no sentido de detectarem esta situação e regressarem à abordagem holística do doente, continuando a ter em conta a experiência cognitiva do indivíduo em relação à sua HTA e restantes problemas de saúde concomitantes.[23,24] Seria também interessante alterar a forma como abordamos o indivíduo com comorbilidade, por exemplo, não encarando a DM2 e a HTA como duas doenças mas sim como duas expressões da interacção dos sistemas no mesmo indivíduo. Ou seja, perspectivar a comorbilidade como uma expressão fenotípica do que geralmente denominamos de "doenças".

Para além da dimensão da lista de problemas, na abordagem holística efectuada em cada consulta considera-se também que os factores externos, internos e a experiência pessoal do doente podem afectar o sucesso do controle da HTA.[25] Torna-se evidente, que para além da discussão acerca da terapêutica anti-hipertensora actual mais adequada e eficaz, urge uma necessidade de disponibilizar recursos e ferramentas baseadas na evidência.[26] Estes devem ser implementados na prática clínica de forma a serem personalizáveis e simultaneamente facilitadores da decisão clínica por forma a melhorar a qualidade de prestação de cuidados de saúde dirigidos aos indivíduos com HTA.

ArtigoOriginal1.indd 11 1/21/2016 3:13:58 PM

Agradecimentos
À Dra. Maria Manuel Alves pela disponibilidade e apoio sempre demonstrados.

A autora declara não existirem conflitos de interesse.

Bibliografia

1. Cortez-dias N., Martins S., Belo A. Prevalencia e padrões de tratamento da hipertensão arterial nos cuidados de saúde primarios em Portugal. Resultados do Estudo VALSIM. Rev Port Cardiol. 2009;28(5): 499-523.
2. Instituto Nacional de Estatística , Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Nacional de Sáude 2005/2006. Lisboa: INE; 2009. Disponível em www.ine.pt
3. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. Ann Fam Med. 2005 May-Jun;3(3):223-8.
4. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, van den Akker M. Multimorbidity's many challenges. BMJ 2007 May 19;334(7602):1016-7.
5 Kernick D. A theoretical framework for multimorbidity: from complicated to chaotic. Br J Gen Pract. 2012 Sep;62(602):659-62.
6. Rich E, Lipson D, Libersky J, Parchman M. Coordinating Care for Adults With Complex Care Needs in the Patient-Centered Medical Home: Challenges and Solutions. White Paper AHRQ Publication No. 12-0010-EF. January 2012.
7. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 2000 Jul 24; 160(14):2101-7
8. Scott KM, Bruffaerts R, Tsang A, Ormel J, Alonso J, et al. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys. J Affect Disord 2007 Nov;103(1-3):113-20
9. Gusmão RM, Xavier M, Heitor MJ, Bento A, Almeida JM. Depressive disorder burden: global epidemiological issues and information needs in Portugal. Acta Med Port. 2005 Mar-Apr;18(2):129-46
10. Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Relatório de Primavera 2014: Sáude Síndroma de Negação. Lisboa; 2014: 74-89.
11. Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. Int J Obes Relat Metab Disord 2002 dec; 26(4):15-20
12. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertns 2003 Nov;21(11):1983-92
13. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Estudo da prevalência da Diabetes em Portugal. Direcção Geral da Sáude. Lisboa; 2009.
14. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender differences in the utilization of health care services. J Fam Pract. 2000 Feb; 49(2):147-52
15. Carrilho MJ, Patrício L. Tábuas de mortalidade em Portugal. Revista de estudos demográficos. INE 2005; 36
16. Jordão JG. A Medicina Geral e Familiar — Caracterização da Prática e sua Influência
no Ensino Pré-graduado. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa; 1995.
17. Envagelista R., Gouveia de Oliveira A. Prevalência das lesões nos órgãos-alvo associadas à hipertensão. Revista FML 1998 III (3) 175-194
18.Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? Can Fam Physician. 2005 Feb;51:244-5.
19. Mercer SW, Smith SM, Wyke S, O'Dowd T, Watt GC. Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. Fam Pract. 2009 Apr;26(2):79-80.
20. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Dubois MF, Almirall J. Psychological distress and multimorbidity in primary care. Ann Fam Med. 2006 Sep-Oct;4(5):417-22.
21. Valderas JM, Starfield B, Roland M. Multimorbidity's many challenges: A research priority in the UK. BMJ.2007 Jun 2;334(7604):1128.
22. Stange KC. The paradox of the parts and the whole in understanding and improving general practice. Int J Qual Health Care. 2002 Aug;14(4):267-8.
23. Rich EC, Lipson D, Libersky J, Peikes DN, Parchman ML. Organizing care for complex patients in the patient-centered medical home. Ann Fam Med. 2012 Jan-Feb;10(1):60-2.
24. Stange KC. In this issue: Challenges of managing multimorbidity. Ann Fam Med. 2012 Jan-Feb;10(1):2-3.
25. Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Peterson D, Ludman EJ, Rutter CM, Oliver M, Young BA, Gensichen J, McGregor M, McCulloch DK, Wagner EH, Katon WJ. Treatment adjustment and medication adherence for complex patients with diabetes, heart disease, and depression: a randomized controlled trial. Ann Fam Med. 2012 Jan-Feb;10(1):6-14.
26. Baskerville NB, Liddy C, Hogg W. Systematic review and meta-analysis of practice facilitation within primary care settings. Ann Fam Med. 2012 Jan-Feb;10(1):63-74.

ArtigoOriginal1.indd 12 1/21/2016 3:14:02 PM

EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO FIXA DE AMLODIPINA COM LISINOPRIL EM DOENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL DE GRAU II E III

EFFICACY OF A FIXED-DOSE ASSOCIATION OF AMLODIPINE AND LISINOPRIL IN GRADE II AND III HYPERTENSIVE PATIENTS

João Maldonado [1], Telmo Pereira [2], Margarida Carvalho [1]

[1] *Clínica da Aveleira*
[2] *Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra*

Resumo

Realizou-se um estudo observacional com o objetivo de avaliar, com base na Medição Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA), a eficácia de 8 semanas de tratamento com a associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril, em doentes com Hipertensão Arterial de Grau II ou III.

Foram incluídos 30 doentes hipertensos, não medicados, 36% do sexo feminino, com uma idade média de 52.44±11.54 anos, um índice de Massa Corporal de 28.73±4.54 kg/m², sendo a medição casual da Pressão Arterial Sistólica (PAS) basal de 174.43±15.06 mmHg e da Pressão Arterial Diastólica (PAD) de 102.83±10.67 mmHg.

Todos os doentes foram submetidos a MAPA durante 24 horas, no período basal e após 8 semanas de tratamento, sendo ainda avaliado o impacto tensional na medição casual e a evolução de parâmetros analíticos de rotina, para o sangue e urina.

Foram objetivadas reduções muito significativas da Pressão Arterial após 8 semanas de tratamento com associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril. A taxa de normalização verificada através da MAPA, calculada com base na normalização simultânea da PAS e PAD dos 3 períodos de medição (24h, período diurno e noturno), foi de 69%. A taxa de normalização global objetivada pela medição casual foi de 79%. Relativamente aos parâmetros laboratoriais, verificou-se uma variação significativa da Microalbuminúria, com uma redução de 37.40 mg/24h (IC 95%:2.82-71.97; p=0.035), comportamento que foi igualmente detetado na glicemia em jejum, que diminuiu 11.53 mg/dl (IC 95%:3.46-19.61; p=0.007). Durante o período analisado, nenhum doente apresentou efeitos secundários relevantes.

A associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril, durante 8 semanas, demonstrou ser muito eficaz no controlo de uma população de doentes com HTA moderada a grave, com evidências adicionais de que esta eficácia poderá ser assegurada de forma rápida, segura e bem tolerada.

Abstract

We conducted an observational study, with ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), to evaluate the efficacy of a fixed-dose combination of Amlodipine (5mg) and Lisinopril (20mg) in grade II and III hypertensive patients, over a 8 week intervention period.

Thirty non-medicated hypertensive patients were enrolled, 36% female, with a mean age of 52.44±11.54 years, a body mass index of 28.73±4.54 Kg/m², and brachial office systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure of 174.43±15.06 mmHg and 102.83±10.67 mmHg, respectively.

All patients performed a 24 hours ABPM at baseline and after a treatment period of 8 weeks with the fixed-dose association. Brachial office blood pressure and routine blood and urine samples were also obtained in both moments.

A significant reduction in blood pressure was observed after the treatment with the fixed-dose association. The proportion of patients with controlled ambulatory blood pressure after the treatment was 69%, considering the normalization of the systolic and diastolic ambulatory pressures over the daytime, nighttime and 24 hours. Considering the brachial office blood pressures, the proportion of controlled hypertensive patients reached 79%. A significant improvement was also seen in microalbuminuria (reduction of 37.40 mg/24h; IC:2.82-71.97; p=0.035) and fasting glycaemia (reduction of 11.53 mg/dl; IC:3.46-19.61; p=0.007). No side effects were reported during the 8 week treatment period.

The treatment of grade II and III hypertensive patients with a fixed-dose association of Amlodipine (5mg) and Lisinopril (20mg) during 8 weeks is effective controlling blood pressure. Furthermore, evidences indicate that the efficacy of the association is achieved quickly, safely and with good tolerability.

Introdução

A HTA constitui, inequivocamente, o principal fator de risco cardiovascular (1), sendo considerada, desde 2010, a patologia com maior impacto a nível global (2). Caracteriza-se por uma elevada prevalência, sobretudo nos países ditos desenvolvidos, nas antigas Repúblicas Socialistas do Leste da Europa e na América Latina e Caraíbas, onde se situa entre os 30 e os 40%, sendo estimado que num futuro próximo se possa assistir a um agravamento significativo desta

ArtigoOriginal2.indd 14 1/21/2016 3:14:31 PM

variável, situação que poderá consubstanciar uma virtual epidemia cardiovascular, mediada pela HTA (3).
O arsenal terapêutico disponível para a abordagem desta patologia é globalmente seguro, bem tolerado e eficaz, sendo ainda amplamente reconhecido que, numa percentagem elevada de doentes, é necessária a administração concomitante de vários fármacos para viabilizar o controlo tensional (4). Como tal, tem sido progressivamente constatada a difusão das associações fixas de medicamentos, medida que possibilitou o atingimento de patamares nunca alcançados de eficácia, comodidade e adesão à terapêutica, constituindo seguramente, para os clínicos, uma das maiores aquisições no tratamento e controlo desta doença.
Neste estudo observacional, pretendemos avaliar a eficácia da associação fixa de um antagonista do cálcio com um modulador do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, mediante a utilização da Medição Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA), metodologia que, ao redimensionar rigor e a reprodutibilidade na definição do perfil tensional, se adequa particularmente à investigação em farmacologia clínica (5), podendo eliminar o efeito placebo (6) e reduzir substancialmente a dimensão da amostra necessária à obtenção de dados credíveis sobre a eficácia terapêutica (7-10).

Metodologia

Desenho do Estudo

Foram avaliados prospectivamente os dados de 30 doentes seguidos na nossa Clínica por apresentarem valores tensionais elevados, recorrentemente com pressão arterial sistólica (PAS) superior a 160 mmHg, e/ou com pressão arterial diastólica (PAD) superior 100 mmHg mmHg, sem medicação hipotensora em curso. Todos os doentes foram submetidos a MAPA de 24 horas, exame que facultou perfis tensionais concordantes com o diagnóstico de HTA. Perante a constatação de contextos clínicos e laboratoriais adequados, procedemos à instituição de uma associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril, sendo então os doentes orientados para reavaliação após 8 semanas de terapêutica, cumprindo a metodologia de abordagem adotada na nossa Instituição.

População

Todos os doentes incluídos tinham idade superior a 18 anos, não se encontravam sob terapêutica anti-hipertensora, há pelo menos 3 meses, e apresentavam PAS ou PAD superior a 160/100 mmHg, em avaliações repetidas em pelo menos 3 dias distintos. Foram excluídos doentes com HTA secundária ou maligna, insuficiência renal (superior ao estádio 4), doença coronária, insuficiência cardíaca ou portadores de outra patologia concomitante grave, bem como hipertensos com conhecida hipersensibilidade aos Antagonistas do Cálcio (AC) ou Inibidores do Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA). As mulheres em idade fértil encontravam-se sob contraceção não hormonal.
Todos os procedimentos foram efetuados em concordância com as normas éticas vigentes e com a Declaração de Helsínquia, tendo sido obtido o consentimento informado de todos os doentes incluídos na amostra analisada.

Avaliações

Os dados foram obtidos no período basal e após 8 semanas de terapêutica, com uma associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril, sob a forma de um comprimido ingerido no início da fase ativa do dia. Foi efetuada uma avaliação intercalar, 1 semana após o início da medicação, para verificar a resposta imediata ao tratamento, bem como para valorizar eventuais efeitos secundários com ele relacionados.
A medição da pressão arterial foi efetuada segundo as normas internacionais estabelecidas (4), evitando a ingestão de alimentos, álcool, café ou a intoxicação tabágica na hora prévia às determinações, com os doentes em posição supina, respeitando um período de repouso de, pelo menos 10 minutos, num local tranquilo, sendo a avaliação realizada através de um esfigmomanómetro automático validado de classe A (10), com a utilização de braçadeiras adaptadas ao perímetro braquial individual. Em cada determinação foram efetuadas 3 medições intervaladas por 2 minutos, sendo a média aritmética utilizada para a análise.
A MAPA foi realizada previamente e após 8 semanas da terapêutica instituída, recorrendo a um dispositivo automático validado e amplamente difundido (modelo 90207, Spacelabs Inc, Issaquah, WA). O registo decorreu durante 24 horas, tendo as medições ocorrido a cada 20 minutos durante o período ativo de um dia de trabalho normal, e em cada 30 minutos no período de repouso, sendo os citados intervalos definidos em concordância com os hábitos e com o diário individual de cada doente. Os valores de referência considerados ajustaram-se aos estabelecidos internacionalmente (4), sendo definidos perfis concordantes com a presença de HTA perante médias da PAS e/ou PAD durante as 24 horas ≥ 130/80 mmHg, ≥ 135/85 mmHg no período ativo ou ≥ 120/70 mmHg no período de repouso. Os critérios de qualidade mínimos requeridos contemplaram o cumprimento de um período de monitorização ≥ a 24 horas, sendo 75% de medições efetuadas com sucesso, ausência de 2 horas consecutivas sem ter ocorrido 1 medição válida e inexistência de 2 horas consecutivas com < 1 medição validada. Perante registos sem qualidade, a repetição do procedimento foi assegurada nos dias subsequentes.
Para além do exame clínico e das metodologias de medição da PA anteriormente relatadas, todos os doentes efetuaram uma avaliação dos parâmetros laboratoriais usuais do sangue e urina no período basal e após 8 semanas da medicação, bem como um EGG, exame que documentou a presença de ritmo sinusal em toda a amostra.

Objetivos

O objetivo primordial centrou-se na redução ambulatória da PA (MAPA) e na percentagem de controlo verificada após 8 semanas de tratamento com a associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril. O controlo tensional foi definido pela regularização simultânea da PAS e da PAD nos 3 períodos anteriormente considerados (24h, ativo e repouso).
Como objetivos secundários foram consideradas as variações da PA na medição casual da PA, após 8 semanas de terapêutica, bem como

ArtigoOriginal2.indd 15 1/30/2016 4:24:06 PM

o impacto da mesma na tolerância e nos parâmetros laboratoriais analisados.

Análise Estatística

Os dados foram informatizados e tratados com recurso ao programa SPSS para Windows, versão 19.0. A distribuição das variáveis foi testada, quanto à normalidade, pelo teste de Shapiro-Wilk, e quanto à homogeneidade das variâncias, pelo teste de Levene. Recorreu-se a uma estatística descritiva simples para caracterização geral da amostra e da distribuição das variáveis. As variáveis contínuas são apresentadas como média±desvio-padrão (DP), e as variáveis categóricas sob a forma de frequência (%).

A comparação das variáveis contínuas nos dois momentos de avaliação (comparação *within-subject*), foi feita mediante a aplicação do teste *t* de Student para amostras emparelhadas, tendo-se extraído da análise as diferenças médias entre o momento basal e o momento pós-intervenção, e respetivos intervalos de confiança. Para as comparações de variáveis categóricas, recorreu-se ao teste $\chi 2$ com correção de Fisher. O critério de significância estatística utilizado foi um valor de $p \leq 0.05$ para um intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Características basais da população

A amostra incluiu 30 doentes (36% do sexo feminino), com uma idade média de 52.44±11.54 anos e um índice de Massa Corporal (IMC) de 28.73±4.54 kg/m^2 . Relativamente à medição casual, a PAS basal era de 174.43±15.06 mmHg e a PAD de 102.83±10.67 mmHg. No que concerne ao registo ambulatório, durante as 24 horas, a PAS era de 140.03±12.75 mmHg e a PAD de 86.18±9.41 mmHg; no período ativo foi verificada uma PAS de 145.60±13.38 mmHg e uma PAD de 90.47±9.82; no período noturno objetivou-se uma PAS de 125.63±12.07 mmHg e uma PAD de 74.87±8.83 mmHg.

Relativamente à presença de co-morbilidades, 17% dos doentes eram Diabéticos tipo 2, 37% tinham dislipidemia e 20% hiperuricemia, caracterização baseada no cumprimento de terapêutica farmacológica específica para a patologia em causa.

Redução da PA e percentagem de controlo

Após 8 semanas de tratamento, com a associação fixa de 5mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril, verificaram-se reduções muito significativas relativamente aos valores basais, tanto na PA ambulatória como casual (Tabela 1). Durante as 24 horas de registo a redução da PAS foi de 16.76 mmHg (IC 95%:12.62-20.92; P<0.0001) e da PAD de 11.61 mmHg (IC 95%: 9.27-13.96; p<0.0001). No que concerne ao período ativo a diferença verificada na PAS cifrou-se em 17.97 mmHg (IC 95%:13.78-22.45; p<0.0001) e na PAD em 12.33 mmHg (IC 95%:9.56-15.11; p<0.0001). No período noturno foram objetivadas alterações na PAS de 14.20 mmHg (IC 95%:10.07-18.33; p<0.0001) e na PAD de 8.70 mmHg (IC 95%:5.86-11.54; p<0.0001). A taxa de controlo, definida como a normalização simultânea da PAS e da PAD nos três períodos ambulatórios considerados, situou-se nos 69%.

A redução tensional detetada na PA casual, após 2 meses de medicação, foi de 43.03 mmHg (IC 95%:36.98-49.09; p<0.0001) para a PAS e de 23.40 mmHg (18.25–28.55) para a PAD. A percentagem de controlo global atingiu os 79%, sendo de 89% para a PAS e de 82% para a PAD.

Quanto à tolerância, durante o período analisado, nenhum doente apresentou efeitos secundários relevantes, não se detetando qualquer caso de edemas periféricos ou de tosse após a instituição da terapêutica. Relativamente aos parâmetros laboratoriais, foi objetivada uma alteração significativa da Microalbuminúria, que se reduziu 37.40 mg/24h (IC 95%:2.82 -71.97; p=0.035), comportamento que foi igualmente detetado na glicemia em jejum, que diminuiu 11.53 mg/dl (IC 95%:3.46-19.61; p=0.007).

Discussão

O presente estudo resultou da avaliação prospetiva dos resultados da metodologia usual de abordagem dos doentes hipertensos seguidos na nossa Instituição e nos quais foi considerada adequada a instituição de uma associação fixa de fármacos anti-hipertensores. A associação estudada contempla um AC - a Amlodipina - amplamente estudado e frequentemente utilizado na clínica, congregando uma eficácia hipotensora e uma modulação prognóstica reconhecida (11,12). O segundo fármaco, o Lisinopril, caracteriza-se igualmente por um importante capital de experiência na HTA, complementado por um rico historial na terapêutica cardiovascular, em situações como a cardiopatia isquémica (13,14), a diabetes (15) e a Insuficiência cardíaca (16). Apesar do seu reconhecido potencial individual, poucos dados existem sobre a objetivação da eficácia destes fármacos em associação fixa (17), quer relativamente à medição casual como ambulatória da PA. Neste aspeto a MAPA assume-se como uma técnica especialmente atrativa nesta área, viabilizando a obtenção de dados credíveis com amostras dimensionadas à realidade do nosso estudo (7-10), incomparavelmente menores às exigidas quando a metodologia utilizada for a Medição Casual.

O contexto da avaliação efetuada definiu uma amostra de hipertensos usualmente encontrada na prática clínica diária, constituída por uma maioria de doentes com excesso de peso ou obesidade, frequentemente com co-morbilidades e caracterizados por patamares tensionais de inequívoca gravidade. Neste aspeto, será interessante verificar que 47% dos doentes incluídos apresentavam uma HTA de Grau III, transportando a análise para patamares de relevância tensional menos frequentemente explorados em estudos congéneres.

O objetivo primário, que consistia na caracterização da eficácia tensional da associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril, através da MAPA de 24 horas, demonstrou que esta terapêutica se apresenta como muito eficaz, controlando 69% dos hipertensos avaliados. Este resultado deverá ser especialmente valorizado não apenas em função da citada gravidade da amostra, mas igualmente pela metodologia particularmente rigorosa em que a taxa de controlo foi determinada. Na verdade, este parâmetro geralmente emerge da percentagem de doentes com PAS ou PAD controladas apenas num dos períodos da MAPA. Na análise que procedemos

ArtigoOriginal2.indd 16 1/21/2016 3:14:32 PM

	BASAL (MÉDIAS ± DP)	APÓS INTERVENÇÃO (MÉDIAS ± DP)	Dif (B-AI) (IC 95%)	p
IMC (kg/m^2)	28.73 ± 4.54	27.98 ± 4.31)	0.75 (0.26-1.24)	0.004
PAS Casual (mmHg)	174.43 ± 15.06	131.40 ± 13.05	43.03 (36.98-49.09)	<0.0001
PAD Casual (mmHg)	102.83 ± 10.67	79.46 ± 12.11	23.40 (18.25-28.55)	<0.0001
PAS 24 h (mmHg)	140.03 ± 12.75	123.17 ± 10.30	16.76 (12.62-20.92)	<0.0001
PAD 24 h (mmHg)	86.18 ± 9.41	74.57 ± 8.12	11.61 (9.27-13.96)	<0.0001
PAS Dia (mmHg)	145.60 ± 13.38	127.63 ± 10.99	17.97 (13.78-22.45)	<0.0001
PAD Dia (mmHg)	90.47 ± 9.82	78.13 ± 8.87	12.33 (9.56-15.11)	<0.0001
PAS Noite (mmHg)	125.63 ± 12.07	111.43 ± 11.37	14.20 (10.07-18.33)	<0.0001
PAD Noite (mmHg)	78.87 ± 8.83	66.17 ± 9.28	8.70 (5.86-11.54)	<0.0001
DP-PAS 24 h (mmHg)	16.26 ± 3.46	14.74 ± 3.59	1.52 (0.19-2.85)	0.026
Glicose (mg/dL)	96.87 ± 24.63	85.33 ± 19.13	11.53 (3.46-19.61)	0.007
HbA1c (%)	5.48 ± 0.46	5.45 ± 0.42	0.02 (-0.09-0.14)	0.666
Ácido Urico (mg/dL)	6.07 ± 1.26	5.08 ± 1.32	0.26 (-0.12-0.64)	0.171
Colesterol Total (mg/dL)	205.33 ± 36.19	193.83 ± 35.60	11.5 (-3.50-26.50)	0.128
Colesterol HDL (mg/dL)	59.30 ± 14.06	59.53 ± 14.67	-0-023 (-4.51-4.05)	0.912
Triglicéridos (mg/dL)	141.83 ± 81.38	120.40 ± 81.03	21.43 (-3.39-46-26)	0.088
TGO (UI/L)	28.11 ± 16.20	23.18 ± 6.79	4.93 (-0.63-10.49)	0.080
TGP (U/L)	29.86 ± 20.14	25.96 ± 12.62	3.89 (-1.06-8.84)	0.118
Microalbuminúria (mg/24h)	70.37 ± 151.37	35.97 ± 69.99	37.40 (2.82-71.97)	0.035
TFG (mL/min)	98.64 ± 30.56	98.13 ± 28.57	0.52 (-2.89-3.92)	0.758

TABELA 1. Variação de vários parâmetros após 8 semanas (basal-após intervenção) de tratamento com a associação fixa de 5mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril. Resultados expressos em Média ± Desvio Padrão. Diferenças entre o resultado basal e a intervenção em função de Intervalos de Confiança de 95%.
PAS- Pressão Arterial Sistólica; PAD- Pressão Arterial Diastólica; DP-Desvio-Padrão; HbA1c-Hemoglobina Glicada; TGO- Transaminase Oxalacética; TGP-Transaminase Pirúvica; TFG- Taxa de Filtração Glomerular, calculada pela formula de Cockroft-Gault.

elevámos o padrão de exigência, apenas considerando controlados os hipertensos que evidenciassem simultaneamente uma normalização da PAS e PAD nas 24 horas, no período diurno e no período noturno. Se numa interpretação de resultados parciais da MAPA a

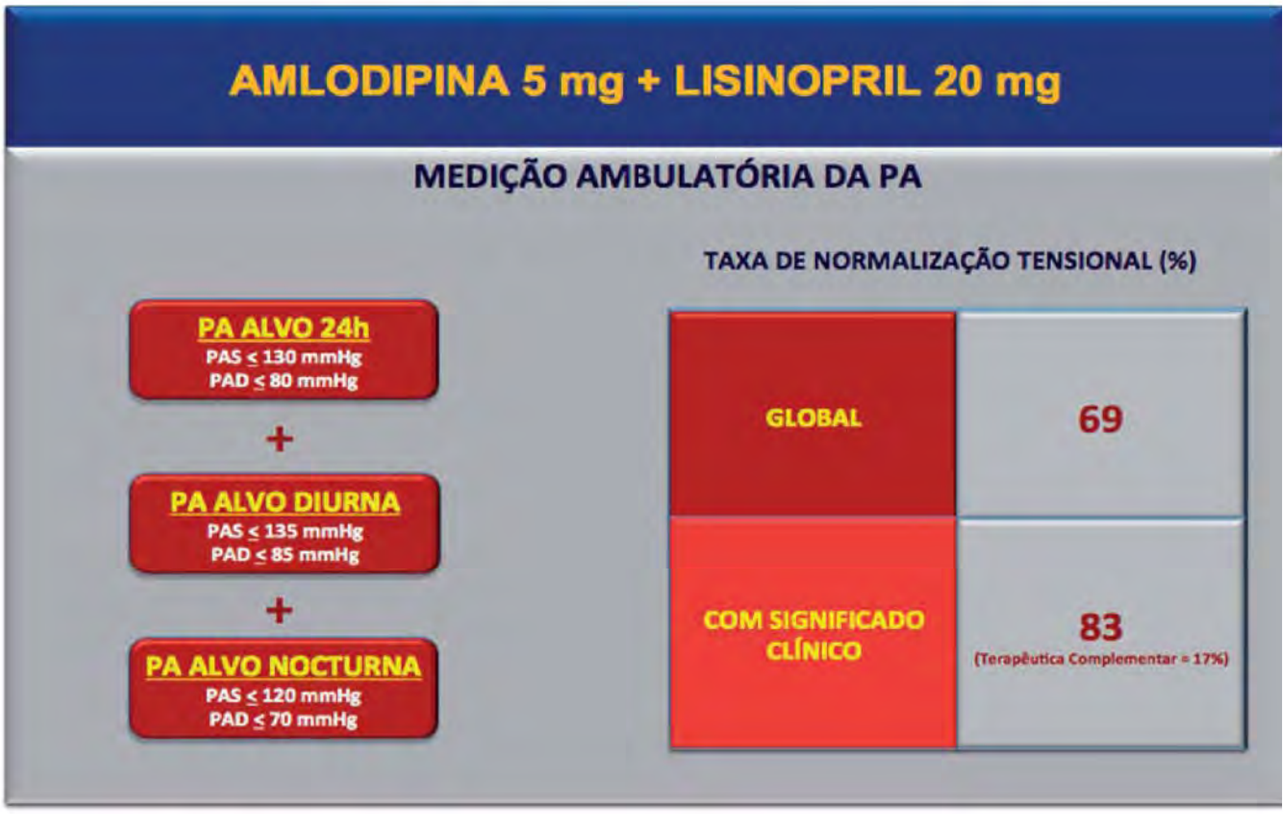
ArtigoOriginal2.indd 18 1/21/2016 3:14:33 PM

percentagem de normalização detetada já pudesse ser considerada excelente, a sua relevância adquire uma maior expressão pela rigidez dos critérios preconizados. No entanto, se fossem considerados como controlados os doentes que mantinham valores marginalmente elevados da PAS ou da PAD somente num dos períodos da MAPA, não excedendo os 2 mmHg, a taxa de controlo seria elevada para 83% (Figura 1), dado que deverá ser tido em consideração na medida em que a elevação do patamar de agressividade farmacológica será, seguramente, controverso em muitas destas situações. Paralelamente à eficácia na pressão arterial, a medicação instituída demonstrou um impacto favorável sobre dois indicadores complementares de Doença Hipertensiva traduzidos pela medição ambulatória. A presença de HTA noturna é consensualmente assumida como o parâmetro hemodinâmico evidenciado pela MAPA com maior impacto prognóstico (4,5). Na nossa população, 79% dos hipertensos tinham HTA noturna na avaliação basal, tendo sido interessante constatar que esta percentagem foi convertida em 39% volvidos 2 meses de medicação. Por outro lado, a inferência da variabilidade tensional imediata, cuja estimativa aproximada poderá decorrer da valorização do Desvio-Padrão da PAS das 24 horas (4) demonstrou uma melhoria significativa expressa por uma redução de 1.52 mmHg (IC 95%; 0.19-2.85; p=0.026).

A análise da evolução da PA casual definiu um dos objetivos secundários do estudo. Não obstante termos documentado reduções muito significativas da PAS e PAS com a intervenção farmacológica adotada, com taxas de controlo rondando os 80%, a dimensão da amostra é manifestamente insuficiente para que possam ser extraídas ilações sólidas apenas em função desta metodologia. Contudo, um dado adicional, facultado pela medição casual, poderá assumir alguma relevância. Segundo o protocolo de seguimento adotado na nossa Instituição, todos os doentes são re-observados 1 semana após instituição de tratamento anti-hipertensor, no intuito de avaliar a eficácia imediata e a tolerância à medicação em curso. Os resultados dessa medição intercalar da PA facultam interessantes dados complementares sobre a eficácia da associação terapêutica estudada, verificando-se uma taxa global de controlo de 67%, sendo de 83% para a PAS e de 66% para a PAD. A documentação do constado nível de modulação tensional num tão curto espaço de tempo adquire uma incontornável relevância, sendo reconhecido o impacto prognóstico da celeridade de normalização da PA (18,19).

As análises laboratoriais documentaram que as 8 semanas de tratamento se repercutiram significativamente na Microalbuminúria, verificando-se uma redução de 37.40 mg/24h (IC 95%:2.82-71.97; p=0.035) neste parâmetro, que constitui um estabelecido marcador

FIGURA 1- Taxa de controlo tensional global dos hipertensos estudados, calculada em função da normalização simultânea da PAS e PAD nas 24 horas, no período diurno e no período nocturno. A Taxa de controlo com "significado clínico" refere-se aos doentes que mantinham valores marginalmente elevados - não excedendo os 2 mmHg - na PAS ou na PAD e somente num dos períodos da MAPA.



ArtigoOriginal2.indd 19 1/21/2016 3:14:33 PM

de lesão em orgão-alvo com potencial significado prognóstico (4). Quanto aos restantes indicadores laboratoriais avaliados, não são patentes alterações no hemograma e nos testes da função hepática e renal. Foi ainda objetivada uma redução significativa na glicemia em jejum de 11.53 (IC 95%: 3.46-19.61; p=0.007), resultado que deverá ser interpretado em função da forma enérgica, detalhada e insistente com que reforçamos as medidas higieno-dietéticas, situação a que se associa a instituição dos ajustamentos terapêuticos convenientes visando a estabilização das co-morbilidades encontradas, perspetiva que reforça a nossa intenção deliberada de que os resultados do presente estudo traduzam a realidade da prática clínica quotidiana. Ilustrando a validade desta vertente de atuação, salientamos que, apesar da exiguidade temporal da análise, foi verificada uma evolução significativamente favorável no Índice de massa Corporal, de 0.75 kg/m2 (IC 95%: 0.26-1.24; P=0.004), variação que, naturalmente, deverá ser contabilizada nos resultados globais obtidos.

Como nota final, não foram detetados quaisquer efeitos secundários com a medicação utilizada, resultado concordante com comprovada redução de efeitos adversos dos fármacos individuais quando em associação fixa, nomeadamente no que concerne aos anteriormente limitativos edemas pré-tibiais conotados com os AC (20,21). Embora este resultado deva ser enunciado, reiteramos o reconhecimento da limitação do presente estudo na avaliação rigorosa da tolerância farmacológica, parâmetro que, obviamente, não constitui o seu objetivo essencial.

Conclusão

A associação fixa de 5 mg de Amlodipina com 20 mg de Lisinopril, durante 8 semanas, demonstrou ser muito eficaz no controlo de uma população de doentes com HTA moderada a grave, facultando taxas globais de controlo por MAPA de 69%, percentagem que em termos de decisão clínica poderá ascender aos 83%, sendo ainda patentes ilações sólidas de que este nível de eficácia poderá ser assegurada de forma rápida, segura e bem tolerada.

Agradecimentos

O presente estudo contou com o apoio operacional do Laboratório Medicamenta.

Conflito de Interesses

João Maldonado, Telmo Pereira e Margarida Carvalho declaram não ter quaisquer conflitos de interesses.

Bibliografia

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence od twelve cardiovascular diseases: lifetime, riscks, healty life-years lost, and age specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014;383:1899-911.
2. Lim SS, Voss T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2224-60.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-223.
4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013;31:1281-1357.
5. Parati G, Stergiou G, O'Brien et al. European Society ofHypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2014, 32:1359–1366.
6. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatori blood pressare. Am J Hypertens 1995; 8:311 – 315.
7. Conway J, Johnston J, Coats A et al. The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents.J Hypertens. 1988;6:111-116.
8. Conway J. Ambulatory blood pressure and clinical trials. J Hypertens 1991;9(suppl):S57-S60.
9. O'Brien E. The value of 24-h blood pressure monitoring to assess the efficacy of antihypertensive drug treatment. Hot Topics Hypertens 2011;4(12):7-23.
10. Pereira T, Maldonado J. Performance of the Colson MAM BP 3AA1-2 automatic blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension validation protocol. Rev Port Cardiol. 2005;24:1341-1351.
11. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:1665.
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
13. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. Circulation 1997;96:4239-45.
14. Avanzini F, Ferrario G, Santoro et al for the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3 Investigators. Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database. Am Heart J 2002;144:1018-25.
15. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet. 1997;349:1787-92.
16. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999;100:2312-8.
17. Naidu, MUR, Usha, PR, Rao, T. R. K et al. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. Postgrad Med J 2000;76: 350-53.
18. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. J Clin Hypertens (Greenwich). 2003;5:202-9.
19. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B et al, for the ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. Blood Press. 2007;16:80-6.
20. Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. Am J Med 2011;124:128-35.
21. Maldonado J, Pereira T, Tavares A. Efficacy and safety of a lercanidipine/enalapril fixed-dose combination in hypertensive patients in Portugal. Drugs R D. 2014;14:147-54.

ArtigoOriginal2.indd 20 1/30/2016 4:25:21 PM

SÍNDROMES HIPERTENSIVOS NA GRAVIDEZ:RESISTÊNCIA À ADESÃO OU HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE?

HYPERTENSIVE SYNDROMES IN PREGNANCY: LOW COMPLIANCE TO TREATMENT OR RESISTANT HYPERTENSION?

Sílvia Martins[1], Carla Silva[2], Helena Belchior[3], Sofia Faria[4]

[1] Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Lagoa - Unidade Local de Saúde de Matosinhos
Primeira autora - E-mail: silvia_colmonero@hotmail.com
[2,4] Internas de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Lagoa - Unidade Local de Saúde de Matosinhos
[3] Assistente Hospitalar de Ginecologia - Obstetrícia - Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Resumo

Enquadramento: *Síndromes Hipertensivos complicam 6-8% das gestações e são a principal causa de morbimortalidade materno-fetal. Até 20% das grávidas com Hipertensão Arterial (HTA) gestacional persistem com HTA crónica (HTAc). Grávidas com HTAc têm risco aumentado de pré-eclâmpsia (PE) grave.*

Descrição do caso: *Mulher, 39 anos, caucasiana, obesa, com dislipidemia e HTAc diagnosticada em gestação anterior (2002). Foi medicada com anti-hipertensores que abandonou. Seguida pelo Médico de Família (MF), porém com vigilância inadequada e incumprimento terapêutico, apresentou Tensão Arterial (TA) persistentemente descontrolada até à segunda gravidez (2014). Nesta altura foi referenciada à consulta de Obstetrícia para vigilância gestacional e no decurso revelou TA normal - alta. Após as 20 semanas, houve agravamento da TA (HTA leve-moderada) e iniciou metildopa. Contudo, manteve o agravamento mesmo com duplicação da dose. Às 29 semanas é admitida no serviço de urgência por dor no hipocôndrio direito. Foi constatada PE grave e Síndrome HELLP. Iniciou anti-hipertensores endovenosos e decidiu-se por parto eletivo. No pós-parto manteve TA descontrolada, apesar de medicada com 5 anti-hipertensores. O quadro complicou com insuficiência cardíaca e edema agudo do pulmão. Após recuperação e com TA normalizada, teve alta medicada com 3 fármacos. Foi referenciada à consulta de HTA para estudo de HTA resistente.*

Discussão: *É clara a pertinência da consulta pré-concecional em mulheres com HTAc. A vigilância estreita pelo MF, a capacitação da utente face ao problema e a referenciação precoce à consulta hospitalar são pilares para detetar e solucionar falhas de adesão à terapêutica. Tal permitirá alcançar TA controlada desde o início da gravidez, reduzindo o risco de PE. O estudo etiológico da HTA refratária com exploração da história pessoal, familiar e social é crucial, pois permite definir a melhor atitude terapêutica, visando reduzir o risco cardiovascular e complicações materno-fetais.*

Keywords:
Hypertensive Disorders;
Pregnancies;
Pre-conception Counselling;
Chronic Hypertension;
Pre-eclampsia.

Abstract

Background: *Hypertensive Syndromes complicate 6-8% of pregnancies and are a leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Up to 20% of pregnancies complicated by gestational hypertension are followed by chronic hypertension (CH). This population is at increased risk of severe pre-eclampsia (PE).*

Case description: *A causasian 39 year old woman, presenting with obesity, dyslipidemia and HTAc diagnosed in previous pregnancy (2002). Since then she was followed by the General Practicioner (GP), although with inadequate monitoring and low compliance to anti-hypertensive therapy. She had presented Blood Pressure (BP) persistently uncontrolled until the second pregnancy (2014). At this point was referred to the Obstetrics consultation to gestational surveillance. In this scope, she had revealed high-normal BP. After 20 weeks, there was worsening of BP and initiated methyldopa. However, she maintained worsening, even with doubling the dose. At 29 weeks, she was admitted in the emergency department with pain in the right hypochondrium. She was diagnosed with severe PE and HELLP Syndrome. She initiated antihypertensive intravenous drugs and cesarean delivery was decided. In postpartum period, five antihypertensive agents from different classes were required to control BP. The clinical status was then complicated by heart failure and acute pulmonary edema. After recovery, she was discharged requiring 3 anti-hypertensive drugs to control BP. Due to resistant ATH she was referred to hypertension consultation.*

Discussion: *This case report highlights the importance of prenatal care in women diagnosed with CH. A close surveillance by the GP, as well as early referral to hospital consultation are essencial steps to achieve compliance in treatment and BP control, aiming to reduce the risk of PE. The etiologic investigation of refractory hypertension with exploration of personal, family and social history is crucial since it allows the definition of the most adequate therapeutic strategies in order to reduce cardiovascular risk and maternal and fetal complications.*

CasoClínico1.indd 22 1/21/2016 3:15:16 PM

Enquadramento

A Hipertensão arterial (HTA) é a razão mais frequente de recurso aos cuidados de saúde pela população geral (1).

A sua prevalência tem vindo a aumentar nas mulheres em idade fértil, paralelamente ao aumento da obesidade, síndrome metabólico e idade materna avançada (1).

As grávidas com HTA prévia à gravidez, apresentam risco mais elevado de Síndromes Hipertensivos (SH), que complicam 6 a 8% das gestações (2).

Existem vários sistemas de classificação dos SH, sendo o *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) o mais usado. De acordo com este sistema, os SH na grávida englobam os seguintes grupos: HTA crónica (HTAc), Pré-Eclâmpsia/Eclâmpsia, Pré-Eclâmpsia sobreposta em HTAc e Hipertensão Gestacional (3).

Define-se como HTAc na gravidez, valores tensionais iguais ou superiores a 140/90 mmHg (documentada em duas medições separadas temporalmente em quatro horas), que surgem antes da conceção ou antes das 20 semanas, e que persistem depois das 12 semanas pós-parto (3). Esta pode classificar-se, quanto à etiologia, em primária (90% dos casos) ou secundária (10% dos casos) a patologias subjacentes (doenças renais e endócrinas); e quanto à gravidade, em HTAc moderada (< 160/110 mmHg) e HTAc grave (> 160/110 mmHg) (3).

As mulheres em idade fértil com HTA, quando engravidam, têm risco aumentado de pré-eclâmpsia (PE), o tipo mais comum de SH na gravidez (4).

A PE surge quando a elevação da tensão arterial (TA) se associa a proteinúria (> 300mg na urina das 24 horas) em mulheres previamente normotensas, sendo considerada PE sobreposta a HTAc, se as grávidas já apresentavam HTA antes das 20 semanas (3). De salientar que pode ocorrer PE sem proteinúria, associada a manifestações clínicas (cefaleias, alterações visuais ou epigastralgias) ou alterações analíticas (trombocitopenia e alteração das enzimas hepáticas) (3). É considerada PE grave se: TA > 160/110 mmHg, ou TA 140-159/90-109 mmHg associada a um dos seguintes critérios: proteinúria > 3 g na urina de 24 horas, creatinina sérica > 1,2 mg/dl, disfunção multi-orgânica e agravamento da sintomatologia (3).

Os SH podem cursar com efeitos adversos significativos, como a rotura prematura da placenta, eclâmpsia, insuficiência renal ou hepática, edema do pulmão, coagulação intravascular disseminada ou mesmo morte (1). Constituem a principal causa de morbimortalidade materno-fetal nos países desenvolvidos (2), manifestada por HTAc de difícil controlo (2, 5) e doença cerebrovascular, retiniana, cardiovascular e renal, a longo prazo, na mãe; e restrição do crescimento intra-uterino, oligohidrâmnios, parto pré termo e morte, no feto/neonato (1). Neste último, a longo prazo, pode desenvolver-se paralisia cerebral, HTA e doença cardiovascular (1).

Assim, a vigilância e tratamento rigorosos de mulheres hipertensas em idade fértil parece fundamental antes da conceção, e no período pré e pós natal.

Descrição do Caso Clínico

Mulher de 39 anos, raça caucasiana. Apresenta como antecedentes pessoais Obesidade tipo 1, Dislipidemia e HTAc diagnosticada em gestação anterior (2002). Foi medicada com anti-hipertensores que abandonou, por escassez de recursos económicos. Era seguida irregularmente pelo Médico de Família (MF), onde realizou, esporadicamente, estudo de lesões de orgão-alvo, sem alterações de relevo. Dada a vigilância inadequada e incumprimento terapêutico, apresentou TA persistentemente descontrolada até à segunda gravidez (2014).

Nessa altura foi referenciada à consulta hospitalar de Obstetrícia para vigilância gestacional, e no decurso revelou TA sistólica e diastólica de 130-139 mmHg e 85-89 mmHg, respetivamente. Após as 20 semanas, houve agravamento da TA (HTA leve - moderada) e iniciou metildopa, mas manteve o agravamento da HTA, mesmo com duplicação da dose. Às 29 semanas, foi admitida no serviço de urgência por dor no hipocôndrio direito. Foi constatada PE grave associada a síndrome HELLP. Iniciou anti-hipertensores endovenosos, sulfato de magnésio profilático de Eclâmpsia, e decidiu-se realizar parto imediato por cesariana.

No pós-parto manteve a TA descontrolada, apesar de medicada com cinco anti-hipertensores. O quadro clínico complicou com insuficiência cardíaca aguda associada a edema agudo do pulmão. Após recuperação e com TA normalizada, teve alta medicada com 3 fármacos (lisinopril com hidroclorotiazida e amlodipina). Foi referenciada à consulta de HTA para estudo de HTA resistente, dado o difícil controlo tensional evidente nesta doente.

Discussão

As mulheres em idade fértil com HTAc devem receber aconselhamento sobre a necessidade de controlo estrito da TA antes da conceção, e o risco de SH e suas complicações perante uma eventual gravidez (6).

O MF, na maioria das vezes, é o primeiro ponto de contacto destas mulheres com o sistema de saúde, estabelecendo com elas uma relação única e longitudinal. Assim, assume um papel fundamental no processo de sensibilizar e capacitar as mulheres em idade fértil, com ou em risco de HTA, para a importância do adequado controlo tensional e da consulta pré-concecional, mais ainda se estiverem sob terapêutica farmacológica potencialmente teratogénica (6). O MF deverá estar também atento a eventuais falhas de adesão à terapêutica e procurar solucioná-las, pois poderão constituir um fator de risco para PE e complicações materno - fetais, potencialmente modificável. A identificação de outros fatores de risco, modificáveis ou não modificáveis para PE, é fundamental preferencialmente antes da conceção ou precocemente durante a gravidez, tendo como objetivo a otimização dos fatores passíveis de controlo. Entre os fatores de risco a pesquisar destacam-se a: história obstétrica pessoal e familiar de PE; nuliparidade; gestações múltiplas; diabetes pré-gestacional; PA ≥130/80 mmHg na primeira consulta pré natal; presença de anticorpos anti-fosfolipídicos; índice de massa corporal ≥26.1; doença renal crónica; e idade materna avançada (4, 5, 7).

CasoClínico1.indd 23 1/21/2016 3:15:16 PM

Assim, a história clínica constitui um método essencial através do qual o MF poderá avaliar o risco deste grupo de utentes.
Se o MF não tiver oportunidade de realizar a consulta pré-concecional, como neste caso clínico, a vigilância deverá ser iniciada na primeira consulta pré-natal (3).
Nesta consulta, a HTA deverá ser classificada quanto à etiologia e gravidade, pesquisadas condições médicas comórbidas e eventuais lesões de órgão alvo, com o objetivo final de otimizar o perfil tensional (1, 3). Para tal, poderá ser requisitado um hemograma, ionograma, glicemia e sedimento urinário (se proteinúria presente, dosear na urina de 24 horas). Se a grávida apresentar HTA há mais de 4 anos ou controlo tensional inadequado, deverá realizar-se exame do fundo ocular, e requisitar-se eletrocardiograma, ecocardiograma, e determinação da clearance da creatinina (3). A revisão da terapêutica deverá ser realizada, pois se a grávida estiver medicada com inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos recetores da angiotensina, estes deverão ser suspensos pelo risco de fetotoxicidade (3).
Dado o potencial de agravamento e complicações destas grávidas, deverão ser referenciadas atempadamente à consulta hospitalar de Obstetrícia para vigilância materna e fetal estritas. A terapêutica farmacológica poderá ser iniciada ou ajustada a nível hospitalar, de acordo com a gravidade da HTA e o risco de complicações maternas e fetais (3).
As doentes com HTA refratária poderão ser referenciadas à consulta especializada para o seu estudo etiológico, tendo como primeiro ponto de partida a correção da resistência à adesão terapêutica, se esta existir. Este processo poderá permitir definir uma melhor a atitude terapêutica, reduzindo o risco cardiovascular e de eventuais complicações materno - fetais futuras.
Em suma, O MF assume um papel fundamental no acompanhamento de mulheres hipertensas em idade fértil, quer na vigilância e controlo adequados do perfil tensional, quer na capacitação da utente face ao problema e desejo futuro de engravidar. Deve sensibilizá-la para importância de estilos de vida saudáveis e da adesão ao tratamento farmacológico quando dele necessitar, explicando o benefício/risco perante uma gravidez futura.
Contudo, não poderá esquecer o elevado risco de complicações que podem surgir durante a gravidez, devendo referenciá-las precocemente à consulta de Obstetrícia e, eventualmente, à consulta de HTA, pois muitas destas mulheres apresentam HTA de difícil controlo durante a gravidez e/ou posteriormente, apesar da boa adesão terapêutica. Deste modo, a vigilância interdisciplinar com articulação dos cuidados de saúde primários e secundários torna-se nuclear, dado o desafio que estas mulheres constituem antes da conceção, e no período pré-natal e pós-natal (6).

Referências Bibliográficas

1. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. Womens Health (Lond Engl). 2014;10(4):385-404.
2. Barra S, Cachulo MC, Providencia R, Leitao-Marques A. [Hypertension in pregnancy: the current state of the art]. Rev Port Cardiol. 2012;31(6):425-32.
3. Montenegro N, Rrodrigues T , Ramalho C, Campos AD. In: LIDEL, editor. Protocolos de Medicina Materno-Fetal. 2014. 41, 42, 43. p. 115 - 23.
4. Giannubilo SR, Landi B, Ciavattini A. Preeclampsia: what could happen in a subsequent pregnancy? Obstet Gynecol Surv. 2014;69(12):747-62.
5. Mesquita RF, Reis M, Beppler AP, Bellinazzi VR, Mattos SS, Lima-Filho JL, et al. Onset of hypertension during pregnancy is associated with long-term worse blood pressure control and adverse cardiac remodeling. J Am Soc Hypertens. 2014;8(11):827-31.
6. Moodley J. Potentially increasing rates of hypertension in women of childbearing age and during pregnancy--be prepared! Cardiovasc J Afr. 2011;22(6):330-4.
7. Bulletins--Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol. 2002;99(1):159-67.

CasoClínico1.indd 24 1/21/2016 3:15:17 PM

AORTITE ESTENOSANTE E HTA

STENOTIC AORTITIS AND HYPERTENSION

Svetlana Ilina *, João Estêvão**, Helena Rita***, Luísa Arez****, João Castro Monteiro ** ***

Centro Hospitalar do Algarve – Portimão, Serviço de Medicina 4 A, Consulta de HTA e RCV
Hospital Stª Marta, Consulta de Cirurgia Vascular

** Interna do 5º ano de Medicina Interna*
*** Assistente Hospitalar de Medicina Interna*
****Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna*
*****Assistente Sénior de Medicina Interna, Diretora do Serviço de Medicina 4 A*
******Assistente Cirurgia Vascular*

Resumo

A Arterite de Takayasu é uma vasculite crónica rara, de etiologia desconhecida e que afeta principalmente a aorta e os seus ramos principais; frequentemente, a lesão vascular inicial ocorre na artéria subclávia esquerda. A inflamação origina dilatação e aneurismas, estenose e trombose. A HTA aparece em mais de 50% dos pacientes, como consequência da estenose das artérias renais ou da redução da elasticidade da aorta e seus ramos. Outras manifestações inespecíficas da doença incluem artralgias, mialgias, fadiga, alterações cutâneas e febre. Na fase inicial da doença predomina um quadro de inflamação sistémica. As mais atingidas são as mulheres e em 80% a 90% dos casos a doença tem início entre os 10 e os 40 anos de idade. Frequentemente só é diagnosticada mais tardiamente na fase das manifestações por acometimento vascular: redução do pulso nas artérias afetadas, diferença acentuada da PA nos membros superiores, sopros arteriais cervicais, supraclaviculares, abdominais, claudicação dos membros, isquémia periférica e HTA renovascular.

Apresenta-se um caso clínico de uma mulher de 46 anos de idade, com manifestações clínicas compatíveis com Arterite de Takayasu. O diagnóstico da doença foi baseado nos resultados dos estudos imagiológicos vasculares que mostraram um padrão de envolvimento vascular típico desta doença, e no cumprimento de pelo menos 3 outros critérios diagnósticos, estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia. Os critérios incluem: idade de início da doença entre os 10 e os 40 anos, claudicação nos membros, diminuição de pulso nas artérias braquiais, diferença de Pressão Arterial Sistólica nos membros superiores de mais de 10 mmHg, sopro nas artérias subclávias ou sopro abdominal, e alterações arteriográficas.

Abstract

The Takayasu arteritis is a rare chronic vasculitis of unknown etiology which mainly affects the aorta and its main branches; often, the initial vascular injury occurs in the left subclavian artery. The inflammation and swelling leads aneurysms, stenosis and thrombosis. Hypertension appears in more than 50% of patients as a result of stenosis of the renal arteries or reduction of the elasticity of the aorta and its branches. Other non-specific manifestations of the disease include arthralgia, myalgia, fatigue, skin changes and fever. In the initial phase of the disease predominates systemic inflammation frame. The most affected are women and 80% to 90% of cases the disease begins between 10 and 40 years old. It is often only diagnosed later at the stage of demonstrations vascular involvement: reduced pulse in the affected arteries, marked BP difference in the upper limbs, cervical artery blows, supraclavicular, abdominal, claudication of the members, peripheral ischemia and renovascular hypertension.

We present a case of a woman 46 years of age with clinical manifestations consistent with Takayasu arteritis. The diagnosis was based on the results of vascular imaging studies that showed a typical vascular involvement pattern of this disease, and compliance of at least 3 other diagnostic criteria established by the American College of Rheumatology. The criteria include: onset between the ages of 10 and 40, lameness in the limbs, pulse decrease the brachial, difference in systolic blood pressure in the upper limbs of more than 10 mmHg, blow the subclavian arteries or abdominal murmur, and arteriographic changes.

Caso Clínico

Mulher caucasiana de 46 anos de idade, desempregada, com tabagismo ativo, referenciada à consulta de Hipertensão por apresentar valores de Pressão Arterial elevados nos últimos 2 anos, de difícil controlo. Tinha como antecedentes rotura de aneurismas cerebrais, tratados com embolização aos 26 anos de idade. Por volta dos 44 anos iniciou queixas de cefaleias holocranianas frequentes, perda ponderal não quantificada, fraqueza muscular generalizada e dor a nível dos membros principalmente dos inferiores, durante o esforço. Detetados também valores elevados de Pressão Arterial,

CasoClínico2.indd 26 1/21/2016 3:15:49 PM

não controlados com a terapêutica instituída.
Ao Exame objetivo na primeira consulta constatou-se: presença de livedo reticularis nos membros inferiores; assimetria da PA e dos pulsos nos membros superiores (membro superior esquerdo 137/86 mm Hg com pulso radial ausente e direito 206/93 mmHg com pulso radial amplo); sopro aórtico grau III/VI; palpação de massa abdominal pulsátil.
Efetuou MAPA com resultado de status "Não Dipper", com picos Sisto-Diastólicos e, curiosamente, os valores da PA média foram 135/90 mmHg com PP 45 mmHg devido ao facto do aparelho ter sido colocado no braço esquerdo, influenciando os resultados.
A abordagem analítica revelou um estado pró-inflamatório com Velocidade de sedimentação 72 mm na 1ª hora e PCR de 11,8 mg/l, APTT/D-dímeros elevados,hipercolesterolemia com LDL 131 mg/dl.
O rastreio de lesão de órgão alvo mostrou alteração da função renal com diminuição de Clearance da Creatinina na Urina 24 horas de 59 ml/min; A Ecografia renal revelou rim esquerdo maior que o direito. Pedida Angio-TAC que confirmou dimensões diminuídas do rim direito na sequência de oclusão total da artéria renal direita e estenose significativa da artéria renal esquerda; outros achados foram: aumento do calibre da aorta abdominal com trombo parietal, espessamento parietal da aorta torácica, aumento do calibre da crossa da aorta, dilatação da aorta torácica ascendente e descendente, diminuição do calibre da artéria subclávia esquerda, e sinais de hipertrofia ventricular esquerda. O Ecocardiograma evidenciou hipertrofia concêntrica severa do Ventrículo esquerdo com disfunção sistólica tipo I e dilatação da Aurícula esquerda. O TAC crânio-encefálico mostrou sequelas de craniectomia com 2 clipes metálicos e stent na artéria basilar; lesão sequelar de enfarte cerebral hemodinâmico nos territórios de barragem ACP/ACM, fronto-basilar bilateral e temporal esquerdo. Sem novos aneurismas. O restante estudo para outras causas de HTA secundária, revelou-se negativo.
Todas estas alterações levaram à hipótese diagnóstica mais provável de Arterite de Takayasu com consequente HTA Reno-vascular grave. Mantendo medicação hipotensora, foi referenciada e observada em consulta de Cirurgia Vascular, com confirmação da Doença de Takayasu após realização de angiografia e com indicação de tratamento cirúrgico. Realizou cintigrafia renal, que confirmou rim direito não funcionante e realizada nefrectomia laparoscópica à direita. De salientar que segundo a nota de alta após cirurgia, a doente mesmo anestesiada manteve sempre valores de PA sistólica de 180 / 220 mmHg, tendo sido necessário tratamento com Beta bloqueante em perfusão.
Ficou planeada angioplastia da artéria renal esquerda. De acordo com as normas terapêuticas, a doente iniciou corticoterapia na dose de 1 mg de Prednisolona por kg de peso por dia, no total 60 mg diários, com posterior desmame para 30 mg diários até á sua suspensão, tendo-se conseguido controlo clinico em relação aos seus sintomas gerais, mantendo no entanto sempre evidência de valores elevados de Pressão Arterial nos membros direitos; evidenciou também melhoria analítica, sem evidência de inflamação sistémica. Medicação concomitante: Antiagregante plaquetar e Estatina. Entretanto, reiniciou cefaleias tendo tido nova manifestação confirmada por Oftalmologia – Papilite do olho direito. Repetiu TAC crânio-encefálico, sem alterações a registar em relação ao já realizado anteriormente.
Enquanto aguardava ser convocada para angioplastia da estenose da artéria renal esquerda, veio a falecer de forma súbita no seu domicílio em Abril de 2015, tendo sido submetida a Autópsia Médico Legal.

Imagem 1: AngioTC revela Estenose da artéria renal direita

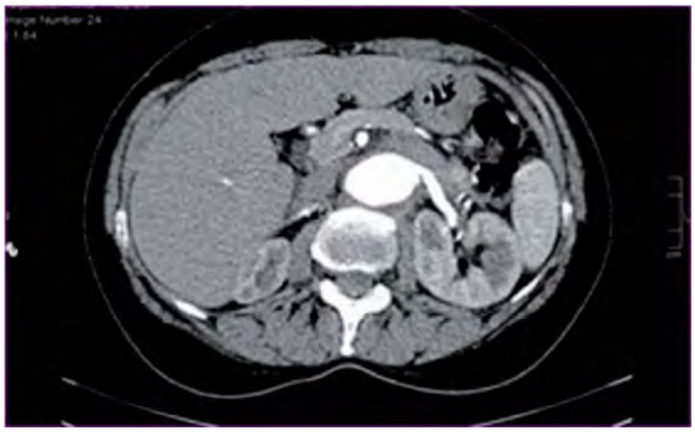
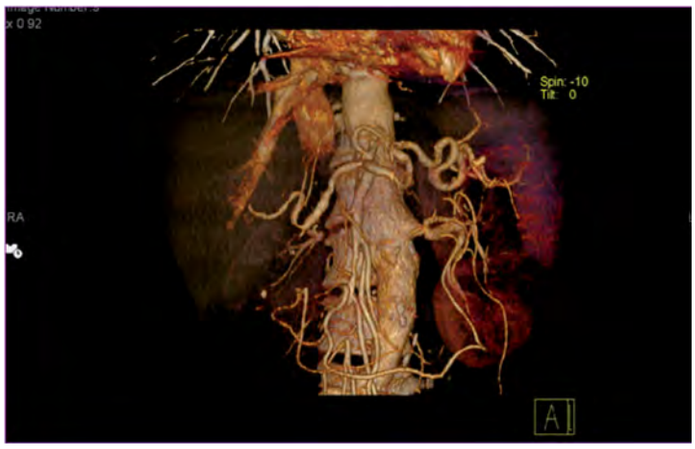


Imagem 2: AngioTC revela Estenose da artéria renal direita



Discussão
No caso acima descrito apresenta-se uma mulher de 46 anos de idade, com manifestações clínicas de cefaleia recorrente e Hipertensão Arterial. Ao Exame objetivo, a salientar assimetria acentuada dos pulsos radiais e nos valores da PA nos membros superiores. Após suspeita clínica, o diagnóstico de Arterite de Takayasu foi baseado nos resultados dos estudos imagiológicos vasculares que mostraram um padrão de envolvimento vascular típico desta

CasoClínico2.indd 27 1/21/2016 3:15:49 PM

doença, e no cumprimento de critérios diagnósticos estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia e que são: idade de início da doença entre os 10 e os 40 anos de idade, claudicação nos membros, diminuição do pulso nas artérias braquiais, diferença de Pressão arterial sistólica nos braços de mais de 10 mmHg. A nossa paciente cumpria todos estes critérios, revelando diversas manifestações de acometimento vascular com envolvimento da aorta e dos seus ramos, como a artéria subclávia esquerda e artérias renais, causando Hipertensão Arterial secundária a estenose grave das artérias renais. A suspeita de alterações vasculares surgiu logo de início, quando o exame objetivo completo e minucioso revelou assimetria significativa dos valores da PA nos membros superiores (diferença de 69 mmHg de Pressão sistólica) e dos pulsos radiais.

O prognóstico da Arterite de Takayasu é desfavorável especialmente quando são atingidas múltiplas artérias no processo inflamatório com posterior formação de aneurismas e estenoses, assim como quando há agravamento de lesões já existentes. O tratamento preconizado é a corticoterapia com prednisolona, em dose inicial de 45 – 60 mg/dia com possibilidade de baixar a dose até um valor que consiga controlar o processo inflamatório sistémico, com o objetivo de retardar a progressão da doença.

No entanto, a resposta ao tratamento é pior em pacientes tratados tardiamente, nos quais já se instalaram fibrose das paredes arteriais e tromboses dos vasos atingidos. Em cerca de 50% dos casos, não há remissões prolongadas, apesar do uso de corticoterapia. Outras terapêuticas alternativas em associação ao corticóide são o Metotrexato, Ciclofosfamida e Micofenolato Mofetil. Procedimentos de revascularização, sejam eles por Angioplastia ou Cirurgia, podem ser necessários em pacientes com isquémia por estenose arterial irreversível.

Neste caso clínico, após uma aparente remissão clínica e analítica com curso de corticoterapia, houve recrudescimento das queixas enquanto aguardava ser convocada para angioplastia de estenose da artéria renal esquerda, tendo vindo a falecer súbitamente no seu domicílio em Abril de 2015.

A apresentação deste caso pretende chamar a atenção para a importância da suspeição clínica desta entidade, sobretudo numa mulher jovem com HTA de difícil controlo e que apresente ao exame objetivo manifestações clínicas sugestivas desta patologia. A marcha diagnóstica para o estabelecimento do mesmo, assim como uma terapêutica atempada médica e ou cirúrgica, são essenciais para uma melhoria clinica e do prognóstico.

Bibliografia

- Kaplan's Clinical Hypertension; Norman M. Kaplan – 2010
- Takayasu's Arteritis; American College of Rheumatology
- Clinical features and diagnosis of Takayasu arteritis; Gene G Hunder, MD; www.uptodate.com 6/11/2014
- Takayasu Arteritis; Author: Jefferson R Roberts, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond, MD; Medscape, Updated: Dec 8, 2014
- Takayasu arteritis: a review; S L Johnston, R J Lock, and M M Gompels; J Clin Pathol. 2002 Jul; 55(7): 481–486
- Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis.; Soto ME1, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA; Clin Exp Rheumatol. 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S9-15
- Treatment of Takayasu arteritis; Gene G Hunder, MD; www.uptodate.com 09/07/2014
- Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients; Maksimowicz-McKinnon K1, Clark TM, Hoffman GS; Arthritis Rheum. 2007 Mar;56(3):1000-9

CasoClínico2.indd 28 1/21/2016 3:15:50 PM

SERÁ O STRESS OXIDATIVO UM FACTOR/MARCADOR DE RISCO NO DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL?

IS OXIDATIVE STRESS A RISK MARKER OR A RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION?

Paulo Bastos[1], Mesquita Bastos[2]

[1]Secção Autónoma das Ciências da Saúde, Universidade de Aveiro, Portugal
[2] PhD, MD, Chefe de Serviço, Centro Hospitalar do Baixo Vouga
Email de correspondência: pauloandrediasbastos@ua.pt

Resumo

Introdução: *A Hipertensão Arterial Essencial (HTA) é o factor de risco mais prevalente das doenças Cardiocerebrovasculares (CV) e Mortalidade global. Dada a sua importância, torna-se essencial a caracterização de novos marcadores para a sua detecção precoce, bem como o melhor conhecimento da sua fisiopatologia. O stress oxidativo (SO) sugere ser o elo de ligação entre os conhecidos factores de risco para a HTA e as alterações vasculares responsáveis pela HTA.*

Objectivo: *Os autores pretenderam rever os processos e mecanismos que se associam ao SO a nível da vasculatura endotelial, a sua relação com a HTA e a ligação entre os factores de risco CV classicamente descritos e a HTA com base no SO e disfunção endotelial (DE).*

Metodologia: *Os autores fizeram uma revisão de artigos científicos originais e de revisão publicados em revistas indexadas na base de dados MedLine (Pubmed), em relatórios da European Society of Cardiology e da OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques). Foram utilizados os termos chave: 'essential hypertension', 'oxidative stress', 'hypertension biomarkers', 'endothelial dysfunction', 'antioxidants hypertension', 'endothelial evaluation', 'inflammation', 'free radicals', 'endothelial progenitor cell', 'endothelial micro-particles'. Encontraram-se aproximadamente 1500 artigos e após filtragem, os autores basearam-se em 50 artigos.*

Resultados: *A literatura sugere que os processos de adesão, crescimento, diferenciação, senescência e apoptose celulares, se encontram significativamente desregulados perante um quadro de DE, podendo ser responsáveis pelas alterações verificadas na HTA bem como uma multitude de mediadores bioquímicos e celulares.*

Conclusão: *A literatura sugere a existência de uma ligação entre o SO, surgimento da DE e a HTA. A existência de novos biomarcadores de SO e DE promete revolucionar o diagnóstico e os alvos terapêuticos da HTA. O SO é um marcador e provável fator de risco na fisiopatologia da HTA.*

Abstract

Introduction: *Essential Hypertension is the most prevalent risk factor in cardiocerebrovascular diseases and Global Mortality. Considering its relevance, becomes essential the characterization of novel markers for its detection in early stages of the disease and to better understand its pathophysiology. Oxidative stress has been shown to be the link between the classical risk factors for the development of Essential Hypertension and the vascular changes characteristic of Essential Hypertension.*

Objective: *Authors intended to review the processes and mechanisms associated with oxidative stress in endothelial vasculature, the endothelial dysfunction and its relation with Essential Hypertension and the established cardiocerebrovascular risk factors.*

Methods: *Authors preformed a review of original and review articles published in indexed journals focusing on publications in Medline (PubMed), and Medical Societies and OCDE reports. The following terms were searched: 'essential hypertension', 'oxidative stress', 'hypertension biomarkers', 'endothelial dysfunction', 'antioxidants hypertension', 'endothelial evaluation', 'inflammation', 'free radicals', 'endothelial progenitor cell', 'endothelial micro-particles'. From 1500 articles found were chosen the 50 most relevant for analysis.*

Results: *Literature suggests a significant deregulation of adhesion, growth, differentiation, senescence and cellular apoptosis processes resulting from endothelial dysfunction. These processes deregulation apparently is the cause of vascular alterations verified in Essential Hypertension. In addition, authors found a constellation of biochemical and cellular mediators.*

Conclusions: *Literature suggests the existence of a continuous connection between oxidative stress, endothelial dysfunction and Essential Hypertension development. The existence of novel oxidative stress and endothelial dysfunction biomarkers promises to revolutionize the diagnostic and therapeutic targets in Essential Hypertension. Oxidative stress is a established marker and possibly a strong risk factor in Essential Hypertension pathophysiology.*

Introdução

A Hipertensão Arterial Essencial (HTA) é o factor de risco mais prevalente das doenças Cardiocerebrovasculares (CV).[1–3]

Quando ponderadas as principais causas de morte em cada país, independentemente de outros factores como rendimento *per capita* ou nível de desenvolvimento, a HTA é o factor de risco que melhor

ArtigoRevisão1.indd 30 1/24/2016 7:25:27 PM

se relaciona com a Mortalidade Global.[1]
Prevê-se que em 2025 a prevalência da Hipertensão Arterial Essencial atinja os 29% da população adulta a nível mundial, consequência do maior envelhecimento populacional.[4]
Contrariamente à maioria dos países da Europa, a principal causa de morte em Portugal é o AVC.[5] Portugal mostra sinais de aumento da taxa de mortalidade por AVC[6] e apresenta uma prevalência de população hipertensa a rondar os 42%.[7]
Embora exista uma maior consciência da importância da Hipertensão Arterial para a saúde populacional, o seu controlo parece não ser eficaz.[8] Os riscos associados a esta condição continuam bastante elevados, sendo necessário intervir mais cedo, numa fase clinicamente silenciosa.[9]
Um dos estudos mais recentes efectuados em Portugal, PHYSA, apresentou como resultados uma prevalência populacional hipertensora de 42,2%, com prevalência de comorbidades 2,2 a 6,3 vezes maior comparativamente a indivíduos normotensos.[10] Destes 42,2%, tinham conhecimento da patologia 76,6% e a maioria, 74,9%, encontrava-se tratada.[10] Contudo, menos de metade, 42,5%, dos indivíduos tratados se encontrava controlada (pressão arterial <140/90 mmHg).[10] Verificou-se ainda que a prevalência de indivíduos controlados é comparativamente maior com o aumento da idade.[7]
Apesar de a HTA ser um factor de risco modificável[11], a sua prevalência é muito elevada e as suas consequências demasiado severas, apesar da eficácia comprovada da terapia medicamentosa[12–14] e não medicamentosa[14]. A precocidade do tratamento tem um papel decisivo no prognóstico clínico[9], tornando-se assim essencial a existência de meios de diagnóstico mais precoces que possam alterar a história natural da doença.
O stress oxidativo tem sido associado ao surgimento da HTA, tanto como marcador, como factor de risco.
Nesta revisão procurou-se avaliar a relação entre o stress oxidativo e a fisiopatologia da HTA.

Hipertensão Arterial Essencial

Perante um quadro de Hipertensão Arterial Essencial, os processos de adesão, crescimento, diferenciação, senescência e apoptose celulares, encontram-se significativamente desregulados ao nível do endotélio vascular, resultado de quantidades excessivas de ROS (*reactive oxygen species*) e RNS (*reactive nitrogen species*).[15]
Considerando que 95% dos casos de HTA são de origem Essencial[16], é plausível considerar que um dos possíveis mecanismos da sua etiologia consista na oxidação excessiva a nível vascular. Torna-se desta forma importante o estudo de métodos capazes de quantificar e avaliar tal oxidação. A presença de outros factores concomitantes, como a idade avançada, o tabagismo, a hipercolesterolemia, infecções e Diabetes *Mellitus,* dificulta o estudo de tal possível relação como causa directa. Tais factores, associam-se a um aumento do stress oxidativo, o que permite especular que este possa ser um dos mecanismos associados ao surgimento da HTA. A título de exemplo, níveis elevados de LDL são directamente responsáveis pela formação de radicais, como Superóxido, que por sua vez, são responsáveis pela oxidação de moléculas de LDL, facilitando a sua captação por Macrófagos (levando à característica formação de *"foam cells"* presente na Aterosclerose e disfunção endotelial), que são os principais agentes responsáveis pela formação de radicais livres (juntamente com as células musculares vasculares).[17,18] Esta relação entre a hipercolesterolemia e a HTA passa pela promoção de stress oxidativo e disfunção endotelial; por sua vez, a disfunção endotelial, caracterizada pela diminuição de Óxido Nítrico (NO), leva ao aumento da oxidação lipídica.
Os efeitos pleiotrópicos benéficos das estatinas poderão passar pela diminuição do stress oxidativo e promoção da regeneração endotelial.[19] Altos níveis séricos de glicemia e LDL, resultantes de patologias como a Diabetes *Mellitus*, têm sido associados ao comprometimento da fosforilação oxidativa mitocondrial e formação de ROS, descritos como causadores directos de disfunção endotelial por mecanismos bem descritos.[20] Sendo a HTA na maioria dos casos diagnosticada em estádios avançados e associada a diversas outras patologias, as alterações vasculares verificadas na HTA poderão nestes casos ser irreversíveis, dada a lesão de órgão alvo já estabelecida. Tal facto cria a importância de um diagnóstico precoce. Embora existam estudos demonstrando um "*continuum* cardiovascular" entre danos oxidativos, disfunção endotelial e o surgimento de HTA, não estão ainda estabelecidos os "*cut offs*" a partir dos quais o stress oxidativo é lesivo.[21] Além do mais, o stress oxidativo é por vezes apresentado como resultado da disfunção endotelial, facto sob o qual defendemos poder ocorrer de forma inversa.
A existência de um grande número de marcadores de stress oxidativo associados à HTA, deriva sobretudo de estudos transversais, incididos em populações de indivíduos com Hipertensão já estabelecida. Tais dados tornam difícil extrapolar a mesma associação para estádios precoces da doença. Estudos de carácter prospectivo com capacidade de avaliar diversos marcadores simultaneamente e de forma integrada, são necessários de forma a ser possível a avaliação de uma relação causal entre o stress oxidativo, a disfunção endotelial e a HTA. A avaliação do stress oxidativo não se deve basear num reduzido número de marcadores selectivos mas sim num quadro suficientemente abrangente. A realização de estudos com base em múltiplos marcadores é escassa, o que torna a sua utilização um factor limitante.

Stress Oxidativo Vascular

Os fenómenos de oxidação e redução representam a base de numerosos processos bioquímicos necessários ao normal funcionamento celular. Como resultado, a oxidação de determinados componentes celulares (DNA, RNA, proteínas e ácidos gordos) torna-se um fenómeno inevitável e de certa forma necessário.[22,23] Contudo, quando as defesas antioxidantes do organismo são ultrapassadas pela formação de radicais, nomeadamente ROS e RNS, ocorre uma oxidação excessiva de componentes celulares, que por sua vez levará a alterações na regulação de processos fundamentais como a adesão,

ArtigoRevisão1.indd 31 1/30/2016 4:27:08 PM

o crescimento, a diferenciação, a senescência e a apoptose celulares.[24] Estes processos, por se encontrarem caracteristicamente alterados na disfunção endotelial, podem ser um dos eixos responsáveis pelo surgimento de um quadro de HTA face a um excesso de oxidação ao nível do endotélio vascular. É ainda importante ressalvar o facto de esta disfunção incluir também as camadas celulares musculares e adventícias da vasculatura.[25]

Todas as células possuem um sistema constituído por antioxidantes endógenos e exógenos, capazes de eliminar moléculas reactivas, de impedir a sua formação, de promover a formação de antioxidantes e de inibir a propagação dos efeitos nefastos do stress oxidativo, nomeadamente a apoptose, migração e proliferação exageradas.[24]

As defesas endógenas incluem enzimas como a *superóxido dismutase* (SOD), a *glutationa peroxidase* (GSH-Px), e a *catalase* (CAT), podendo alterações no seu funcionamento contribuir para o desequilíbrio oxidativo celular.[26] As defesas exógenas correspondem sobretudo a moléculas não enzimáticas como, a título de exemplo, o ácido ascórbico (vitamina C), o α-tocoferol (vitamina E), a glutationa (GSH), os carotenóides, flavonóides, polifenóis, ácidos gordos omega-3 e vitamina D.[22]

As enzimas antioxidantes catalisam a conversão de espécies reactivas como hidróxilo (OH^-), superóxido (O_2^-), nitrito (NO^-) ou radicais peroxil e alcoxil (RO_2, RO^-) em moléculas mais estáveis, incapazes de causar danos nocivos aos componentes celulares do organismo.[22]

Estudos em animais e estudos piloto em seres humanos têm apontado que a administração de antioxidantes poderá ser capaz de aliviar a oxidação de ácidos gordos celulares, prevenindo a formação de lípidos peroxidados, bem como a oxidação de DNA e RNA.[21,24,27,46]

Um nível basal de produção de agentes oxidantes é necessário ao normal funcionamento do organismo, promovendo o aumento da transcrição de genes responsáveis por prevenir a oxidação dos tecidos, aumento esse mediado por factores de transcrição como o Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor-2*).[27,28]

Ainda que a expressão de diferentes genes antioxidantes se encontre aumentada em exposições a níveis não excessivos de stress oxidativo, como em estados de exercício moderado[46], níveis excessivos promovem a activação de genes pró-oxidativos como NF-κB (*nuclear factor kappa* B)[31,41], o qual poderá ser inativado pela administração de antioxidantes e anti-inflamatórios exógenos.[29]

Esta resposta a níveis excessivos de stress oxidativo mediada pelo NF-κB, é caracterizada por altos níveis de TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, moléculas de adesão VCAM-1, ICAM-1 e E-Selectinae e formação de ROS e RNS.[29–31]

Estes mediadores, por sua vez, promovem a migração e adesão de monócitos e macrófagos, a proliferação de células musculares lisas, a apoptose e senescência de células endoteliais, alterações vasomotoras e activação de enzimas como metaloproteinases responsáveis pelo remodelamento e disfunção endoteliais.[32]

Stress Oxidativo e Hipertensão

As células endoteliais vasculares, sendo responsáveis pela produção de substâncias vasodilatadoras (NO, bradicininas e prostaglandinas), podem ver a sua função comprometida quando sujeitas a níveis excessivos de oxidação, levando às alterações anteriormente referidas e a uma remodelação excessiva das paredes vasculares,[33,34] o que por sua vez pode comprometer a produção de vasodilatadores e antioxidantes.[35,36] Os níveis de NO encontram-se diminuídos perante níveis excessivos de ROS e H_2O_2.[20] Considerando que tal se verifica na HTA, é provável que estes factores estejam correlacionados com a desregulação dos processos de vasoconstrição, agregação e adesão plaquetárias e neutrofílicas, processos estes característicos da HTA.[31,37]

Esta desregulação caracterizada por reduzida vasodilatação, bem como inflamação e coagulação excessivas, denominada disfunção endotelial[38], representa a passagem de um endotélio normal e funcional para um endotélio disfuncional. Tal disfunção, pode ser consequência de uma hiperatividade de enzimas como oxidases NADPH e oxigenases dependentes do Citocromo P450, ou devido à diminuição de reservas antioxidantes.[39]

A enzima NADPH *oxidase*, localizada preferencialmente na camada vascular adventícia, é considerada uma das maiores fontes de ROS, os quais actuam a nível endotelial diminuindo a produção de NO, o principal responsável implicado na disfunção endotelial.[35,36]

O NO actua como o mais potente vasodilatador endógeno e como um potente antioxidante, podendo encontrar-se inibido como resultado do stress oxidativo. Sendo um agente antioxidante, a sua diminuição leva a um aumento da produção de radicais livres. Estes radicais livres, promovem a disfunção endotelial e a diminuição de NO.[35,36] Desta forma estabelece-se um ciclo, no qual a disrupção do NO perpetua o quadro de HTA.

Níveis aumentados de angiotensina II, fortemente associada à fisiopatologia da HTA, são directamente responsáveis pela produção de NADPH *oxidase*, comprometendo a formação de NO[33].

A diminuição da produção de bradicinina, pode levar à diminuição dos seus efeitos antitrombóticos. Sabe-se ainda que o tabagismo e a poluição atmosférica diminuem a produção de t-PA (*tissue plasminogen activator*), o qual é estimulado pela bradicinina, podendo esta ser a ponte entre tais factores de risco e o aumento da formação de placa na HTA.[35,36]

Ainda assim, o desenrolar da doença é, nas fases iniciais, reversível e a terapia antioxidante poderá ser benéfica, sendo necessária a avaliação da eficácia de tais intervenções em estados precoces de Disfunção Endotelial.[2]

A terapia medicamentosa da HTA, nomeadamente os inibidores da HMG-CoA (*hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA*) *redutase* ou estatinas, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ACE) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (ARB) têm mostrado que os seus efeitos em reduzir a tensão arterial passam pela redução dos níveis de stress oxidativo e promoção da regeneração endotelial.[35,36]

Contudo, para se avaliar a disfunção endotelial é ainda necessária a padronização de métodos de avaliação da função do endotélio vascular, sendo os métodos existentes como a avaliação da

ArtigoRevisão1.indd 32 1/30/2016 4:29:31 PM

vasodilatação mediada pelo fluxo ou a pletismografia pouco consensuais[40] e incapazes de detecção precoce, nomeadamente a angiografia e a ecografia vascular.[36]
Novos métodos têm surgido como a quantificação da função vasomotora através da dilatação mediada por NO através da indução da Hiperemia ou a avaliação da função endotelial pela administração de acetilcolina, a qual gera uma vasodilatação dependente do endotélio caso a função deste não se encontre comprometida ou uma vasoconstrição predominante (através da camada muscular) caso o endotélio se encontre desregulado/comprometido.[36]

Biomarcadores Celulares

A utilização de alterações nos níveis de determinadas enzimas ou mediadores envolvidos no stress oxidativo não é ainda possível de colocar em prática para detecção e prevenção da disfunção endotelial, devido sobretudo ao vasto número de moléculas envolvidas no equilíbrio da função endotelial.
Será, portanto, necessária uma avaliação de múltiplos marcadores, o que torna tal avaliação complexa.
Encontra-se descrita na disfunção endotelial a presença de típicos marcadores pró-inflamatórios (interleucinas, proteína reactiva C, granulócitos).[29,41] Ainda assim, estas alterações não chegam para prever o surgimento de HTA devida à grande complexidade da patologia e ao elevado número de mediadores envolvidos, sendo o uso de múltiplos biomarcadores (incluindo celulares) necessário para um conhecimento mais detalhado da função endotelial.
Nos últimos anos a investigação tem-se voltado dos marcadores bioquímicos para marcadores celulares na tentativa de detectar a disfunção endotelial em estados precoces.
Entre os biomarcadores celulares que têm vindo a prometer uma detecção mais específica e precoce, destacam-se as células progenitoras endoteliais (EPCs)[22,28,42] e as micropartículas endoteliais (EMPs).[28] As EPCs permitem inferir acerca da capacidade regenerativa endotelial e as EMPs permitem detectar danos no endotélio vascular.[42]
AS EMPs, vesículas membranares libertadas quando o endotélio se encontra danificado fisicamente, em situações de stress ou por estímulos pró-apoptóticos, são responsáveis por promover a expressão de proteínas de adesão celular e aumentar indirectamente o stress oxidativo, o que por sua vez poderá ser responsável por mais danos endoteliais (*feedback* positivo).[43,44] Promovem directamente ainda a coagulação e a inflamação a nível endotelial, podendo os seus efeitos dar-se em parte independentemente da formação de ROS, através do Stress Nitrosativo.[44]
Alguns estudos têm demonstrado que terapias medicamentosas envolvendo, entre outros medicamentos, estatinas, são eficazes em diminuir a libertação de EMPs para a circulação.[44]
Futuros tratamentos direcionados que reduzam a quantidade de EMPs poderão diminuir o stress oxidativo e a inflamação, representando um potencial alvo terapêutico.[44]
Contudo, a população de EMPs é muito heterógenea, podendo algumas subpopulações exercer propriedades benéficas, por oposição aos subgrupos de EMPs associados a um estado pró-inflamatório, pró-coagulante e inibidor da reparação vascular.[43]
De facto, a sua capacidade em promover a angiogenese poderá exercer efeitos benéficos perante um quadro de disfunção endotelial.[43]
Contudo, em virtude da escassa definição da população estudada nos diversos estudos existentes, tem sido limitada a avaliação objectiva do envolvimento das diferentes subpopulações de EMPs na disfunção endotelial.[44]
As EPCs derivam da medula óssea e os principais factores de risco CV têm sido associados à sua diminuição, através do aumento da formação de ROS.[45]
As EPCs parecem ser responsáveis pela regeneração e regulação endoteliais, através da produção de mediadores como NO, prostaciclinas, endotelinas, factores endoteliais e plaquetários.[34]
Contudo o stress oxidativo induz a sua apoptose ou entrada em senescência (evidenciada pela actividade da enzima *galactosidase beta* e do gene p53), o que por sua vez leva à diminuição da capacidade regenerativa endotelial e formação de placas de ateroma, através do recrutamento de monócitos e proliferação de células musculares lisas.[45]
A terapia com ARB e inibidores ACE tem mostrado promover a adesão, proliferação e migração das EPCs, bem como a diminuição da formação de ROS.[45]
Contudo, apesar de as EPCs e EMPs aparentemente refletirem diretamente alterações vasculares, não existe ainda padronização quanto à sua utilização nem um conhecimento pormenorizado acerca dos riscos de desenvolver HTA face a alterações nos níveis de EPCs ou EMPs.
Pensamos que é necessário ainda demonstrar o seu potencial em prever (factor de risco) e não apenas em refletir (marcador de risco) a patologia vascular responsável por alterações na HTA.
Encontram-se ainda também por desenvolver métodos de avaliação e padronização adaptadados às suas medições.

Conclusões e Prespectivas Futuras

É evidente o crescente número de biomarcadores associados ao desequilíbrio oxidativo celular, encontrando-se actualmente estudados e descritos mecanismo capazes de explicar, pelo menos parcialmente, a relação entre o stress oxidativo, a disfunção endotelial e o surgimento da HTA. Factores de risco CV classicamente associados à HTA têm sido implicados na disfunção endotelial através da promoção de stress oxidativo.
A desregulação das funções endoteliais vasculares resultante da produção excessiva de ROS e RNS, caracterizada por reduzida vasodilatação e inflamação e coagulação excessivas, denominada disfunção endotelial, é atualmente reconhecida.
A promoção da migração e adesão de monócitos e macrófagos, a proliferação de células musculares lisas, a apoptose e senescência de células endoteliais, as alterações vasomotoras e a activação de enzimas como metaloproteinases responsáveis pelo remodelamento e disfunção endoteliais, são desencadeadas pelo stress oxidativo.
As alterações na transcrição de genes, resultantes de exposições

ArtigoRevisão1.indd 34 1/30/2016 4:33:16 PM

a níveis excessivos de stress oxidativo, são também actualmente reconhecidas, bem como as alterações fenótipas a nível molecular e celular e as suas consequências na HTA.

Destes factos cria-se a necessidade de realização de estudos longitudinais prospectivos com início em fases iniciais da disfunção endotelial de forma a avaliar a evolução do stress oxidativo e a possível evolução para HTA.

Referências Bibliográficas

1. Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, A., Vander Hoorn, S. & Murray, C. J. L. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 360, 1347–1360 (2002).
2. González, J., Valls, N., Brito, R. & Rodrigo, R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. World J. Cardiol. 6, 353–66 (2014).
3. Kannel, W. B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 275, 1571–6 (1996).
4. Mittal, B. V. & Singh, A. K. Hypertension in the Developing World: Challenges and Opportunities. Am. J. Kidney Dis. 55, 590–598 (2010).
5. Stroke Care in OECD Countries: A Comparison of Treatment, Costs and Outcomes in 17 Countries. at <http://www.oecd.org/els/health-systems/2957939.pdf>
6. Barros, P., Machado, S. & Simões J. Portugal: Health system review. Health Systems in Transition 13(4):1–156 (2011). at <http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/150463/e95712.pdf>
7. Dias-Cortez, Nuno; Martins, Susana; Belo, Adriana; Fiuza, M. Prevalência e Padrões de tratamento da Hipertensão arterial nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal . Rev. Port. Cardiol. 28, 499–523 (2009).
8. Wong, N. D. et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. Arch. Intern. Med. 167, 2431–6 (2007).
9. Staessen, J. A. et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. Journal of hypertension 22, 847–857 (2004).
10. Polonia, J., Martins, L., Pinto, F. & Nazare, J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. J. Hypertens. 32, 1211–1221 (2014).
11. Goldstein, L. B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 42, 517–584 (2011).
12. Elliott, W. J. Systemic hypertension. Curr. Probl. Cardiol. 32, 201–59 (2007).
13. Arima, H. et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: The PROGRESS trial. Stroke 43, 1675–1677 (2012).
14. Mancia, G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 31, 1281–357 (2013).
15. Mangge, H., Becker, K., Fuchs, D. & Gostner, J. M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. World J. Cardiol. 6, 462–77 (2014).
16. Carretero, O. A. & Oparil, S. Essential Hypertension : Part I: Definition and Etiology. Circulation 101, 329–335 (2000).
17. Li, H., Horke, S. & Förstermann, U. Vascular Oxidative Stress, Nitric Oxide and Atherosclerosis. Atherosclerosis 237, 208–219 (2014).
18. Antoniades, C., Tousoulis, D. & Stefanadis, C. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on oxidative stress, inflammatory status, and coronary atherosclerosis: an example of a transient phenotype. J. Am. Coll. Cardiol. 49, 1226; author reply 1226–7 (2007).
19. Lahera, V. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. Curr. Med. Chem. 14, 243–8 (2007).
20. Hamilton, S. J. & Watts, G. F. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. Rev. Diabet. Stud. 10, 133–56
21. Klima, Ł. et al. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers. Kardiol. Pol. 71, 917–23 (2013).
22. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. & Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-Biological Interactions 160, 1–40 (2006).
23. Juránek, I. & Bezek, S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species--cause or consequence of tissue injury? Gen. Physiol. Biophys. 24, 263–278 (2005).
24. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol. Rev. 82, 47–95 (2002).
25. Gozin, A. et al. Reactive oxygen species activate focal adhesion kinase, paxillin and P130CAS tyrosine phosphorylation in endothelial cells. Free Radic. Biol. Med. 25, 1021–1032 (1998).
26. Burger, D. & Touyz, R. M. Cellular biomarkers of endothelial health: Microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. Journal of the American Society of Hypertension 6, 85–99 (2012).
27. Kalyanaraman, B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. Redox Biol. 1, 244–257 (2013).
28. Rashid, K., Sinha, K. & Sil, P. C. An update on oxidative stress-mediated organ pathophysiology. Food and Chemical Toxicology 62, 584–600 (2013).
29. Tousoulis, D., Antoniades, C. & Stefanadis, C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. Heart 93, 1001–7 (2007).
30. Ryan, M. J. An update on immune system activation in the pathogenesis of hypertension. Hypertension 62, 226–30 (2013).
31. Bourcier, T., Sukhova, G. & Libby, P. The nuclear factor kappa-B signaling pathway participates in dysregulation of vascular smooth muscle cells in vitro and in human atherosclerosis. J. Biol. Chem. 272, 15817–15824 (1997).
32. Lum, H. & Roebuck, K. a. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. Am J Physiol Cell Physiol 280, C719–C741 (2001).
33. Félétou, M., Köhler, R. & Vanhoutte, P. M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: Possible roles in pathogenesis and as treatment targets. Current Hypertension Reports 12, 267–275 (2010).
34. Cines, D. B. et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. Blood 91, 3527–3561 (1998).
35. Wadsworth, R. M. Oxidative stress and the endothelium. Exp. Physiol. 93, 155–7 (2008).
36. Davignon, J. & Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 109, III27–I32 (2004).
37. Vepa, S. et al. Hydrogen peroxide stimulates tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase in vascular endothelial cells. Am. J. Physiol. 277, L150–L158 (1999).
38. Widlansky, M. E., Gokce, N., Keaney, J. F. & Vita, J. A. The clinical implications of endothelial dysfunction. Journal of the American College of Cardiology 42, 1149–1160 (2003).
39. Wassmann, S., Wassmann, K. & Nickenig, G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. Hypertension 44, 381–386 (2004).
40. Lekakis, J. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 18, 775–89 (2011).
41. Stenvinkel, P. Endothelial dysfunction and inflammation--is there a link? Nephrol. Dial. Transplant. 16, 1968–1971 (2001).
42. Schmidt-Lucke, C. et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. Circulation 111, 2981–7 (2005).
43. Dignat-George, F. & Boulanger, C. M. The many faces of endothelial microparticles. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 31, 27–33 (2011).
44. Lovren, F. & Verma, S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. Clinical Chemistry 59, 1166–1174 (2013).
45. Imanishi, T., Tsujioka, H. & Akasaka, T. Endothelial progenitor cells dysfunction and senescence: contribution to oxidative stress. Curr. Cardiol. Rev. 4, 275–86 (2008).
46. Birringer, M. et al. Antioxidants prevent health-promoting effects. (2009).

ArtigoRevisão1.indd 36 1/30/2016 4:35:52 PM

MENSAGEM DO PRESIDENTE DA COMISSÃO ORGANIZADORA

Caros/as Colegas,

A divulgação que agora se faz do Programa Provisório do 10º Congresso de Hipertensão e Risco Cardiovascular Global organizado pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH) que agora se divulga, mais não é do que uma linha de continuidade que nos últimos anos tem sido levada a cabo pela SPH.

Trata-se de pôr de pé um evento de dimensão internacional, hoje de reconhecido mérito intra e extra muros, que privilegia a Medicina Geral Familiar como o público alvo.

É sempre com enorme regozijo e satisfação que vemos a Presidir à Comissão de Honra o mais Alto Magistrado da Portugal.

Este, como outros que o antecederam, é o reflexo do empenhamento inesgotável e a todos os títulos louvável de uma Comissão Organizadora que não se poupou nem a esforços nem a sacrifícios para elaborar o Programa que agora se anuncia.

Todo este esforço e empenhamento teria sido infrutífero se não tivesse sido superiormente validado pela Comissão Científica, cuja disponibilidade para dizer presente e de forma impar às infinitas solicitaçöes que lhe foram feitas, bem como às sugestöes e melhoramentos que quis fazer ao Programa Científico, nunca será de mais realçar e, cujo agradecimento público não posso deixar de fazer e de destacar.

É, para quem tem a responsabilidade de Organizar um Congresso desta dimensão, para além da dedicação e empenho a que o mesmo obriga, uma grata constatação ver como toda uma comunidade científica e de investigação tem participado através da submissão de numerosos trabalhos, que à data desta carta e, pelo número já conhecido de submissöes, vai obrigar, devido à limitação temporo-espacial, a uma criteriosa escolha pelo júri nomeado para o efeito.

Independentemente de quem sobre venha a recair a escolha, quero desde já agradecer profundamente e de forma muito sentida, a participação de todos independentemente do resultado final da submissão.

No que diz respeito ao Programa Científico propriamente dito, não estou em condiçöes, pelas razöes do cargo que desempenho, de realçar este ou aquele tema, esta ou aquela Mesa Redonda, esta ou aquela Conferência.

Não obstante este facto, é para mim particularmente gratificante poder destacar que este é um programa que extravasa o espaço europeu e se estende, de forma muito particular, por todo o mundo de língua portuguesa.

De salientar ainda a aprovação científica que mereceu por parte da Sociedade Europeia de Hipertensão, bem como a creditação, ainda em fase final de aprovação, pelo European Board Acreditation in Cardiology (EBAC).

Por fim, uma palavra de especial reconhecimento e agradecimento para com a Indústria Farmacêutica que, mesmo em tempos difíceis e de grande constrangimento financeiro, não quis de deixar de dizer presente e, sem cujo contributo não seria possível pôr de pé esta Reunião.

Porque este Congresso é acima de tudo destinado, não só a todos os interessados pelo tema, mas acima de tudo, a todos os que no dia-a-dia lidam com estes problemas, resta-me desejar e esperar que o Programa corresponda à expectativa e anseios por todos criados.

Num até já, na certeza de nos vermos no Congresso, para todos o meu Bem Haja!

Manuel Carvalho Rodrigues
Presidente da Comissão Organizadora

Resumos.indd 38 25-01-2016 15:45:52

COMISSÃO CIENTÍFICA

Presidente do Congresso
José Mesquita Bastos

Presidente da Comissão Organizadora
Manuel Carvalho Rodrigues

Secretário Geral
Pedro Guimarães Cunha

Tesoureira
Cristina Alcântara

Vogais
Daniela M. Almeida
Filipa Carrega
Joana da Silva Monteiro
Paula Felgueiras
Rasiklal Ranchhod
Rogério Ferreira

Comissão Científica
Agostinho Monteiro, Portugal
Albertino Damasceno, Moçambique
Alberto Mello e Silva, Portugal
Alberto Zanchetti, Itália
Alejandro de La Sierra, Espanha
Alexandra Bento, Portugal
António Coca, Espanha
António Jorge Jara, Portugal
António Peixeiro, Portugal
Carla Simão, Portugal
Clarinda Neves, Portugal
Cristina Alcântara, Portugal
Cristina Sierra, Espanha
Csaba Farsang, Hungria
Dariusz Gasecki, Polónia
Eduardo Barbosa, Brasil
Enrico Agabiti-Rosei, Itália
Eugénia Raimundo, Portugal
Fernando de Pádua, Portugal
Fernando Filippini, Argentina
Fernando Martos Gonçalves, Portugal
Fernando Moreira Pinto, Portugal
Francisco Torres, Portugal
Franz Messerli, USA
Graham Macgregor, UK
Joana Campina, Portugal
Joana da Silva Monteiro, Portugal
João Alberto Saavedra, Portugal
João Jácome de Castro, Portugal
João Maldonado, Portugal
João Morais, Portugal
Jorge Cotter, Portugal
Jorge Polónia, Portugal
José Alberto Silva, Portugal
José Braz Nogueira, Portugal
José Carlos Marinho, Portugal
José Mesquita Bastos, Portugal
José Nazaré, Portugal
José Pinto Carmona, Portugal
Josep Redon, Espanha
Julián Segura, Espanha
Krzysztof Narkiewicz, Polónia
Lucélia Magalhães, Brasil
Luís Bronze Carvalho, Portugal
Luís Martins, Portugal
Luísa Moreira, Portugal
Luiz Menezes Falcão, Portugal
Mafalda Santos, Portugal
Manuel Bicho, Portugal
Manuel de Carvalho Rodrigues, Portugal
Manuel Teixeira Veríssimo, Portugal
Marco Costa, Portugal
Marcus Malaquias, Brasil
Maria João Lima, Portugal
Mariano Pego, Portugal
Mário Fritsch Neves, Brasil
Michel Azizi, França
Miguel Castelo-Branco, Portugal
Miguel Mendes, Portugal
Nuno Borges, Portugal
Paula Alcântara, Portugal
Paula Amado, Portugal
Paula Felgueiras, Portugal
Paulo Pessanha, Portugal
Pedro Damião, Portugal
Pedro Guimarães Cunha, Portugal
Pedro Macedo Neves, Portugal
Pedro Marques da Silva, Portugal
Pedro Monteiro Carilho, Portugal
Peter Nilsson, Suécia
Rasiklal Ranchhod, Portugal
Ricardo Tjeng, Portugal
Roberto Ferrari, Itália
Rui Póvoa, Brasil
Stéphane Laurent, França
Teresa Maria Rodrigues, Portugal
Teresa Passos da Fonseca, Portugal
Vitor Oliveira, Portugal
Vitor Paixão Dias, Portugal
Vitor Ramalhinho, Portugal
Weimar Barroso, Brasil

Resumos.indd 39 25-01-2016 15:45:52

BOLSA MENARINI

DE FOMENTO À INVESTIGAÇÃO EM HIPERTENSÃO ARTERIAL

A **Sociedade Portuguesa de Hipertensão** institui, com o apoio do **Laboratório Menarini**, uma Bolsa de Estudo anual destinada a subsidiar um projecto de Investigação no âmbito da Hipertensão Arterial, no valor total de **sete mil quatrocentos e oitenta e um euro e noventa e sete cêntimos (7.481,97 €).**

1. Metade do valor da Bolsa será entregue ao vencedor após decisão do Júri, sendo a outra metade entregue após apresentação do trabalho e respectivo relatório. O período máximo da Bolsa será de dois anos.

a) O primeiro autor deverá ser sócio da Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH) e só poderão concorrer trabalhos a realizar em instituições nacionais.

2. As candidaturas, sob a forma de projecto, deverão ser entregues na SPH até 31 de Dezembro de cada ano:

a) Num envelope fechado deverá ser incluído o título do projecto, os autores e a instituição a que pertencem;

b) Noutro envelope deverão ser entregues seis exemplares do projecto de candidatura à Bolsa, dactilografados em papel A4, a dois espaços, de um só lado, sem emendas e em folhas numeradas. O texto do projecto não incluirá os nomes dos autores, nem a origem do trabalho, sendo apenas identificado pelo respectivo título;

c) No acto de entrega da candidatura será preenchido e assinado o boletim de aceitação do regulamento da Bolsa.

3. Os projectos serão analisados pelo Júri em sessão privada e o vencedor será anunciado em sessão a definir pela SPH.

4. A atribuição da Bolsa é da inteira responsabilidade da SPH que para tal deverá nomear um Júri anualmente.

5. A Direcção da SPH coordenará a recepção dos projectos e verificará, antes da entrega dos originais ao Júri, se as condições deste regulamento foram cumpridas. Caso as mesmas não tenham sido satisfeitas, a Direcção da SPH dará conhecimento desse facto aos candidatos.

6. O Júri será constituído por cinco sócios de reconhecido mérito científico designados para o efeito pela Direcção da SPH, um dos quais será o Presidente. Nenhum dos elementos do Júri deverá ter interesse directo nos projectos apresentados.
Em caso de impossibilidade, o Presidente do Júri será substituído pelo Secretário Geral da SPH.

a) As decisões do Júri serão tomadas por maioria absoluta de votos e delas não há recurso;

b) Em caso de empate o Presidente do Júri terá voto de qualidade;

c) Da decisão será elaborada uma Acta que será assinada por todos os membros do Júri;

d) A Bolsa só poderá ser atribuída a um projecto;

e) No caso de acumulação de Bolsas, estas poderão ser atribuídas a mais do que um trabalho.

7. A decisão do Júri será comunicada por escrito pela Direcção da SPH a todos os candidatos.

8. A Direcção da SPH poderá em qualquer altura solicitar um relatório sobre a evolução da investigação.

9. Os investigadores entregarão à SPH um relatório circunstanciado do seu trabalho até sessenta dia após a data da conclusão do período máximo de duração da Bolsa. O segundo só será feito mediante a apresentação do relatório.

10. O trabalho deverá ser apresentado em Sessão Pública especial, a definir pela SPH.

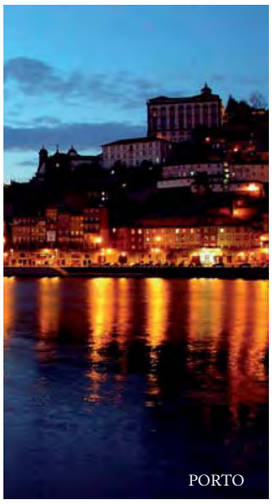
11. O trabalho realizado com o apoio da Bolsa não deverá ser publicado, parcial ou integralmente, sem conhecimento e autorização prévia da Direcção da SPH. Na publicação do trabalho deverá constar que o candidato é bolseiro da SPH e teve o patrocínio dos Laboratórios Menarini. O Laboratório Menarini terá sempre prioridade na divulgação dos resultados do trabalho.

12. O Júri poderá decidir a não atribuição da Bolsa e neste caso o seu quantitativo reverterá para o ano seguinte.

13. Para toda e qualquer situação não prevista neste Regulamento, cabe à Direcção da SPH a sua resolução.

BolsaMenarini.indd 40 1/21/2016 3:16:14 PM

CONGRESSOS NACIONAIS E INTERNACIONAIS



NACIONAIS

Congresso Português de Endocrinologia 2016/67ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
28 a 30 de Janeiro de 2016
Hotel Vila Galé - Coimbra

10º Congresso Português do AVC
4 a 6 de Fevereiro de 2016
Hotel Sheraton - Porto

10º Congresso Português de Hipertensão e Risco Cardiovascular Global
25 a 28 de Fevereiro de 2016
Tivoli Marinotel - Vilamoura - Algarve

XXX Congresso Português de Nefrologia
13 a 16 de Abril de 2016
Tivoli Marinotel - Vilamoura - Algarve

XXXVII Congresso Português de Cardiologia
23 a 26 de Abril de 2016
Tivoli Marinotel - Vilamoura - Algarve

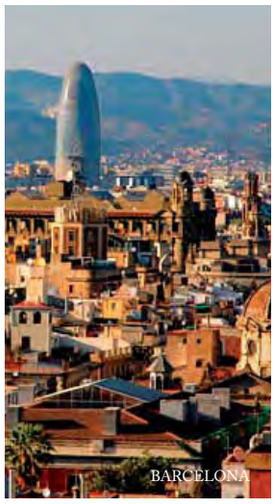
XXII Congresso Nacional de Medicina Interna 2016
27 a 29 de Maio de 2016
Viana do Castelo

INTERNACIONAIS

ACC: American College of Cardiology Meeting
14 a 16 de Março de 2015
San Diego - USA

ACC: American College of Cardiology Meeting
2 a 4 de Abril de 2016
Chicago - USA

ASH: American Society of Hypertension Meeting
13 a 17 de Maio de 2016
Hilton Hotel New York - Nova Iorque - USA



ESH: European Society of Hypertension Congress
10 a 13 de Junho de 2016
Paris - França

ESC: European Society of Cardiology Congress
27 a 31 de Agosto de 2016
Roma - Itália

EASD: European Association for the Study of Diabetes Meeting
12 a 16 de Setembro de 2016
Munique - Alemanha

AHA: American Heart Association Meeting
12 a 16 de Novembro de 2016
New Orleans - USA

Datas.indd 42 1/21/2016 3:16:39 PM