



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

DALVA MARIA DA SILVEIRA ROLAND

**DETERMINANTES PROGNÓSTICOS DE
PACIENTES PORTADORES DE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA
SISTÓLICA SECUNDÁRIA À HIPERTENSÃO
ARTERIAL SISTÊMICA**

São José do Rio Preto

2012

DALVA MARIA DA SILVEIRA ROLAND

**DETERMINANTES PROGNÓSTICOS DE
PACIENTES PORTADORES DE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA
SISTÓLICA SECUNDÁRIA À HIPERTENSÃO
ARTERIAL SISTÊMICA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do título de Doutor no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr.Reinaldo Bulgarelli Bestetti

São José do Rio Preto
2012

Roland, Dalva Maria da Silveira

Determinantes Prognósticos de Pacientes Portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica Secundária à Hipertensão Arterial Sistêmica./ Dalva Maria da Silveira Roland.

São José do Rio Preto, 2012

59 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

1. Epidemiologia; 2. Fatores Prognósticos; 3. Hipertensão;
4. Insuficiência Cardíaca; 5. Mortalidade

DALVA MARIA DA SILVEIRA ROLAND

**DETERMINANTES PROGNÓSTICOS DE
PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA CRÔNICA SISTÓLICA SECUNDÁRIA
À HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador:

Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

2º Examinador: Profa. Dra. Barbara Maria Ianni

3º Examinador: Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto

4º Examinador: Profa. Dra. Maria Helena Pinto

5º Examinador: Prof. Dr. Luis D. Fornitano

Suplentes: Prof. Dr. Paulo R. Nogueira

Prof. Dr. Antônio Pazin Filho

São José do Rio Preto, 26/04/2012.

SUMÁRIO

| | |
|---|------------|
| Dedicatória..... | i |
| Agradecimentos..... | ii |
| Epígrafe..... | iv |
| Lista de Tabelas e Quadros..... | vi |
| Lista de Figuras..... | vii |
| Lista de Símbolos e Abreviaturas..... | viii |
| Resumo..... | x |
| Abstract..... | xii |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 2 |
| 1.1. Epidemiologia da HAS..... | 3 |
| 1.2. Fisiopatologia da HAS..... | 5 |
| 1.3. Epidemiologia da ICC..... | 8 |
| 1.4. Fisiopatologia da ICC sistólica..... | 10 |
| 1.5. Tratamento farmacológico da ICC sistólica..... | 15 |
| 1.6 OBJETIVO..... | 19 |
| 2. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 21 |
| 2.1 Local do Estudo..... | 21 |
| 2.2 Delineamento do Estudo..... | 21 |
| 2.3 Critérios de Inclusão..... | 21 |
| 2.4. Análise Estatística..... | 24 |
| 3. RESULTADOS..... | 27 |
| 4. DISCUSSÃO..... | 36 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 46 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 48 |

- Ao meu pai (*in memoriam*), pessoa honesta e íntegra. De onde estiver, sei que está torcendo por mim.

- À minha mãe, que amo e que, a seu modo, sempre esteve a meu lado.

- Ao Dalton, meu amor, companheiro inseparável, que sempre me incentivou e apoiou em minhas decisões, exemplo de alegria e otimismo, sem ele, nada disto estaria acontecendo.

- Aos meus filhos, Bruna e Luis Henrique, meus maiores tesouros, e por serem as pessoas que alegram e enriquecem meu dia a dia.

- Aos meus irmãos, pelo amor e carinho que nos une.

- Especialmente à minha sogra (*in memoriam*), que não pode ver a conclusão desta etapa de minha vida.

- Aos queridos pacientes, que bravamente lutam pela vida.

Agradecimentos

A **Deus**, pela minha vida e por se fazer presente em todos instantes dela e sem o qual, certamente, não chegaria até aqui.

Ao **Professor Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti**, por aceitar me orientar e pela sabedoria com que soube me conduzir no processo de elaboração da tese, contribuindo para que os momentos mais difíceis fossem superados. Obrigada pela confiança!

Ao **Prof. Dr. Augusto Cardinali-Neto**, pelo suporte na realização deste trabalho.

Ao **João Paulo Fantini**, pela colaboração e apoio na coleta de dados.

Aos **docentes do curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP**, pela convivência em harmonia durante todos estes anos.

Às **secretárias do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP**, pelo respeito compartilhado durante a trajetória acadêmica.

À **Silvia e João** pela paciência em separar os prontuários para a pesquisa.

À **Zélia Cristina Regis**, pelo auxílio na finalização editorial do texto.

A **todos** que contribuíram para a construção deste estudo.

E a ***todas as pessoas*** que fazem e fizeram parte do meu viver deixando em mim um pouco de suas próprias experiências de vida.

A todos, muito obrigada!!!

O Rio e o Oceano

Diz-se que, mesmo antes de um rio cair no oceano, ele treme de medo.

Olha para trás, para toda a jornada: os cumes, as montanhas, o longo caminho sinuoso através das florestas, através dos povoados, e vê a sua frente um oceano tão vasto que entrar nele nada mais é que desaparecer para sempre.

Mas não há outra maneira. O rio não pode voltar.

Ninguém pode voltar. Voltar é impossível na existência. Você pode apenas ir em frente. O rio precisa se arriscar e entrar no oceano.

E somente quando ele entra no oceano é que o medo desaparece, porque apenas então o rio saberá que não se trata de desaparecer no oceano.

Mas torna-se OCEANO.

Por um lado é desaparecimento e por outro é renascimento.

Assim somos nós. Voltar é impossível na existência.

Você só pode ir em frente e se arriscar. Coragem!

Torne-se um oceano.

Clarice Lispector

*“Renunciar à liberdade é renunciar à
qualidade de homem, aos direitos da
humanidade, e até aos próprios deveres. Não
há recompensa possível para quem a tudo
renuncia. Tal renúncia não se compadece com
a natureza do homem, e destituir-se
voluntariamente de toda e qualquer liberdade
equivale a excluir a moralidade de suas
ações.”*

J.J. Rousseau

*“ O que destrói a humanidade: A Política, sem
princípios; o Prazer, sem compromisso; a
Riqueza, sem trabalho; a Sabedoria, sem
caráter; os Negócios, sem moral; a Ciência, sem
humanidade; a Oração, sem caridade”.*

Mahatma Gandhi

Lista de Tabelas e Quadros

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabela 1. | Características demográficas e clínicas de uma coorte de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à hipertensão arterial sistêmica..... | 28 |
| Tabela 2. | Parâmetros eletrocardiográficos, ecocardiográficos e testes laboratoriais dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à hipertensão arterial sistêmica..... | 29 |
| Tabela 3. | Análise univariada e multivariada pelo modelo de risco proporcionais de Cox..... | 30 |

-
- Figura 1.** A probabilidade de sobrevida de uma coorte de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à hipertensão arterial sistêmica, na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva concomitante na era contemporânea..... 31
- Figura 2.** Probabilidade de sobrevivência de acordo com a idade dos pacientes dicotomizada de acordo com o melhor ponto de corte obtido em uma curva ROC..... 32
- Figura 3.** Probabilidade de sobrevivência de acordo com o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dicotomizado de acordo com o melhor ponto de corte obtido em uma curva ROC..... 33
- Figura 4.** Probabilidade de sobrevida de acordo com a terapia com Beta-Bloqueadores..... 34

Lista de Símbolos e Abreviaturas

| | |
|---------------|--|
| ANP | -Peptídeo Natriurético Atrial |
| BB | - Fármacos Beta-Bloqueadores |
| BNP | -Peptídeo Natriurético tipo B |
| BNC | -Peptídeo Natriurético tipo C |
| BRD | -Bloqueio de Ramo Direito |
| DCV | -Doenças Cardiovasculares |
| ECG | -Eletrocardiografia |
| FAMERP | -Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto |
| HAS | -Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HVE | -Hipertrofia Ventricular Esquerda |
| IBGE | -Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IC | -Insuficiência Cardíaca |
| ICC | -Insuficiência Cardíaca Crônica |
| IECA | -Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina |
| K | -Potássio |

| | |
|---------------------|---|
| <i>mEq/L</i> | -Miliequivalentes |
| <i>mg/dL</i> | -Miligramas por Decilitro |
| <i>mmHg</i> | -Milímetro de Mercúrio |
| <i>MS</i> | -Ministério da Saúde |
| <i>Na</i> | -Sódio |
| <i>NYHA</i> | -New York Heart Association |
| <i>PA</i> | -Pressão Arterial |
| <i>PAD</i> | -Pressão Arterial Diastólica |
| <i>PAS</i> | -Pressão Arterial Sistólica |
| <i>ROC</i> | -Curva de Características de Operação do Receptor |
| <i>SNS</i> | -Sistema Nervoso Simpático |
| <i>SRAA</i> | -Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona |
| <i>SUS</i> | -Sistema Único de Saúde |
| <i>USA</i> | -Estados Unidos da América |
| <i>VE</i> | -Ventrículo Esquerdo |

Introdução: A insuficiência cardíaca crônica é uma síndrome progressiva. Esta associada a uma expectativa de vida significativamente reduzida devido a um prognóstico sombrio a longo prazo; sendo vista atualmente como um importante problema de saúde em todo o mundo. Apesar dos avanços tecnológicos e terapêuticos continua com alta mortalidade e elevada taxa de re-hospitalização.

Objetivo: Estabelecer os preditores de mortalidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica sistólica (ICC) secundária à hipertensão arterial sistêmica (HAS). **Método:** Foram considerados para este estudo todos os pacientes com diagnóstico de ICC sistólica secundária à HAS acompanhados rotineiramente no Ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, no período de janeiro de 2000 a abril de 2008. Cento e trinta pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram selecionados. O modelo de análise de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para se estabelecer variáveis de predição independentes de mortalidade geral. As variáveis que eram capazes de prever mortalidade geral em pacientes com ICC sistólica secundária à HAS foram utilizadas no modelo univariado e multivariado. A curva de sobrevivência de Kaplan – Meier foi construída para estimar a sobrevivência ao longo do tempo. **Resultados:** O tempo médio de seguimento foi de 39 ± 26 meses. Trinta e um (24%) pacientes morreram, 5 (4%) foram submetidos a transplante cardíaco, e 94 (72%) estavam vivos no final do estudo. A probabilidade de sobrevivência aos 12, 24, 36, 48, e 60 meses foi de 96%, 93%, 84%, 79%, e 76%, respectivamente. Idade (razão de risco (hazard ratio) = 1,05, Intervalo de Confiança 95% :1,01 a 1,08, valor de p = 0,01), diâmetro diastólico ventricular esquerdo (razão de risco = 1,06; Intervalo de confiança 95%: 1,02 a 1,09; Valor de p = 0,003), e terapia com Betabloqueador (razão de risco = 0,41; Intervalo de confiança 95% : 0,19 a 0,86; valor de p = 0,02) foram considerados variáveis de predição independentes de mortalidade. **Conclusão:** Os resultados deste estudo mostram que a idade, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) e subutilização de agentes betabloqueadores são os

determinantes prognósticos independentes não invasivos de mortalidade geral em pacientes com ICC sistólica secundária à HAS na era atual.

Palavras Chave: 1. Epidemiologia; 2. Fatores Prognósticos; 3. Hipertensão;
4. Insuficiência Cardíaca ; 5. Mortalidade

Background: Chronic heart failure is a progressive syndrome. It is associated with a significantly reduced life expectancy due to a poor prognosis in a long term and it is currently seen as a major health problem worldwide. Despite technological advances in therapy, it still shows high mortality and high rate of re-hospitalization. **Objective:** To establish the predictors of mortality in patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. **Methods:** All patients diagnosed with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension were considered in this study. They were routinely followed at the Cardiomyopathy outpatient Clinic at the Hospital de Base, São José do Rio Preto, from January 2000 to April 2008. One hundred and thirty patients who met the inclusion criteria were selected. The Cox proportional hazards model analysis was used to establish the independent variables to predict mortality. The variables that could predict mortality in patients with chronic heart failure secondary to systemic arterial hypertension were used in univariate and multivariate model. The survival curve of Kaplan - Meier was used to estimate survival over time. **Results:** The mean follow-up was 39 ± 26 months. Thirty-one (24%) patients died, 5 (4%) underwent heart transplantation and 94 (72%) were alive at study end. The probability of survival at 12, 24, 36, 48, and 60 months was 96%, 93%, 84%, 79% and 76%, respectively. Age (Hazard Ratio= 1.05, 95% Confidence Interval 95% : 1.01 to 1.08, p value=0.01), left ventricular diastolic dimension (Hazard Ratio=1.08; 95% Confidence Interval: 1.02 to 1.09; p value=0.003), and B-Blocker therapy (Hazard Ratio=0.41; 95% Confidence Interval: 0.19 to 0.86; p value=0.02) were found to be independent predictors of mortality. **Conclusion:** The results showed that age, left ventricular diastolic diameter and underuse of beta-blockers were independent predictors of all-cause mortality in patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension in the contemporary era.

Keywords: 1. Epidemiology; 2. Prognostic Factors; 3. Hypertension;
4. Heart Failure; 5. Mortality

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A HAS é um dos mais graves problemas de saúde pública do mundo contemporâneo, afetando aproximadamente 30% dos seres humanos. Dentre as complicações frequentemente observadas em pacientes com HAS, destaca-se a ICC, tanto a sistólica quanto a diastólica. A HAS ainda é uma das mais frequentes causas de ICC sistólica em todo o mundo, principalmente se associada à doença arterial coronariana. No Brasil, a situação não é diferente. Apesar disso, poucos estudos têm sido feitos em pacientes com ICC sistólica secundária à HAS.

Em consequência disso, pouco se sabe com relação aos fatores de predição de mortalidade geral em pacientes com tal condição clínica. Também não são conhecidos os mecanismos que induzem o aparecimento de ICC sistólica em pacientes com HAS. E, pior ainda, não foram feitos estudos com relação à terapêutica adequada para os pacientes com ICC sistólica secundária à HAS. Dessa forma, o tratamento desses pacientes é extrapolado dos resultados obtidos em pacientes com ICC sistólica secundária a várias diferentes causas.

Dessa forma, tendo em vista a importância epidemiológica da HAS em nosso país, a identificação de pacientes com ICC sistólica secundária à HAS com alto risco de mortalidade geral pode ser considerada de fundamental importância. Isso certamente pode ser útil não apenas para a correta alocação de recursos para os pacientes de alto risco, como também para a correta interferência no processo saúde-doença, economizando-se, assim, valiosos

recursos.

1.1. Epidemiologia da HAS

A HAS é uma das principais causas de IC. Num estudo realizado em Framingham, verificou-se que 90% dos pacientes com IC eram portadores de HAS.⁽¹⁾

Observa-se que a idade é considerada o fator de risco mais poderoso para o surgimento de HAS e eventos cardiovasculares.⁽²⁾ Entretanto, a redução da PA tem-se mostrado eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares, incluindo-se o acidente vascular cerebral (AVC) e IC em indivíduos hipertensos.⁽³⁾ Como doença crônica, a HAS frequentemente permanece assintomática até uma fase tardia de sua evolução podendo ter consequências devastadoras. A prevalência de HAS é estimada em 22 a 44% em adultos, constituindo-se num dos principais e mais freqüentes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV). É também considerada como causa número um de morte nos países industrializados e no Brasil.⁽⁴⁻⁷⁾ É responsável por 6% das mortes cardiovasculares no mundo, gerando um grande impacto à saúde, bem como um custo social e econômico elevado.⁽⁸⁾

No Brasil, estima - se que aproximadamente 30 milhões de indivíduos sejam hipertensos, ou seja, 30% da população adulta e 60% dos indivíduos com mais de 60 anos têm HAS.⁽⁷⁾ Observa- se ainda que a prevalência da HAS aumenta com a idade,⁽⁹⁻¹⁰⁾ e estima-se que cerca de 4% das crianças e adolescentes também sejam portadores desta entidade. Verifica – se ainda que

existe baixa adesão do paciente ao tratamento prescrito, o que dificulta o controle da HAS em todo mundo.⁽¹¹⁻¹²⁾

A HAS é um fator de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. No ano de 2000 acometeu 29% dos norte americanos.⁽¹³⁾ Estima-se que há aproximadamente um bilhão de hipertensos no mundo, sendo que mais ou menos 140 milhões de hipertensos residem no continente americano.⁽¹⁴⁾ Na América Latina e no Caribe, estima-se que de 8% a 30% da população sejam hipertensas.⁽¹⁴⁾ Ainda observa-se que diversos países variam muito na capacidade de gerenciar a HAS, mas em todo o mundo a maioria dos hipertensos não são adequadamente tratados.⁽¹⁵⁾

No mundo, estima-se que 7,1 milhões de pessoas anualmente morram em consequência da HAS;⁽¹⁶⁾ sua incidência varia de 26 a 28% entre as DCV em homens e mulheres, respectivamente.⁽¹⁷⁾ Essas doenças respondem por mais de 16,7 milhões de mortes, representando 29,2% da mortalidade mundial.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

Quanto ao diagnóstico da HAS, o mesmo é feito quando a pressão arterial sistólica (PAS) é maior ou igual a 140 mmHg, e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) é maior ou igual a 90 mmHg, sem uso de medicação anti-hipertensiva. Ainda deve-se considerar para o diagnóstico de HAS a presença de fatores de risco, existência de lesões em órgãos essenciais como os rins e ainda comorbidades associadas.^(9,20) Também, deve-se verificar a PA no mínimo duas vezes, com um intervalo de 1 a 2 minutos entre elas, deve –se repetir a medida da PA pelo menos em duas ou mais visitas ao consultório médico.⁽²⁰⁾

Verifica-se que o aumento da PA sistêmica tem relação direta com o débito cardíaco e resistência periférica alterada, influenciados pela integração de fatores genéticos, ambientais e demográficos. Alguns desses fatores são determinantes na variação da pressão arterial, tais como: idade, sexo, índice de massa corporal, alimentação e consumo de sal.⁽²¹⁾

A PA e DCV têm relação linear e contínua de risco; portanto, o aumento da PA está associado a riscos aumentados de doenças cardiovasculares, pois para cada aumento de 20 mmHg na PAS ou um aumento de 10 mmHg na PAD, dobram o risco de mortalidade para as doenças isquêmicas do coração e AVC.⁽⁹⁾ Assim, como importante fator de risco para doenças cardiovasculares, a HAS deve ser controlada por numerosas e eficazes terapias farmacológicas e não farmacológicas, uma vez que quase todos os indivíduos tornar-se-ão hipertensos no decorrer da sua vida.⁽¹²⁾ Devido enorme magnitude nacional e mundial da HAS, ações de prevenção primárias são fundamentais. Estimativas apontam que em 2025, a HAS terá acometido cerca de 1,56 bilhões de pessoas no mundo.⁽²²⁾

1.2. Fisiopatologia da HAS

As complicações da HAS estão relacionadas com elevações sustentadas da pressão arterial e acometimento de órgãos alvos. A cardiopatia hipertensiva é a resposta do órgão alvo (coração) à HAS. O coração lesado pode levar a deterioração de vários órgãos alvos, embora se saiba que outros órgãos possam estar acometidos sem que o coração esteja lesado. A cardiopatia hipertensiva pode ser ainda mais agravada pelo comprometimento

de outros órgãos-alvo, como o cérebro, podendo levar a AVC transitório, AVC isquêmico ou AVC hemorrágico. Os rins também podem estar envolvidos, cuja exteriorização clínica se faz à custa de sinais de insuficiência renal crônica ou albuminúria. As artérias periféricas podem apresentar aneurismas e/ou dissecação da aorta; o comprometimento da retina pode levar a hemorragias, exsudato e papiledema, especialmente quando não regredem com o tratamento adequado.⁽¹⁾

A HAS é a causa mais comum de sobrecarga do VE, cuja principal adaptação estrutural e funcional é o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que é a primeira etapa para o desenvolvimento de doença clínica evidente como a ICC, arritmias cardíacas e AVC.⁽²³⁻²⁵⁾ Segundo Bombig e Póvoa, a HVE acomete 40% dos indivíduos hipertensos, variando de 20% a 90% na maioria dos casos. Está relacionada com a gravidade e duração do processo hipertensivo. Clinicamente, torna-se importante por estar associada à elevada incidência de IC, arritmia ventricular, infarto do miocárdio e morte por causa cardiovascular.⁽²⁶⁾

O estudo de Framingham mostrou que pacientes hipertensos com sinais definitivos de HVE à eletrocardiografia tinham um risco 10 vezes maior de desenvolver IC do que pacientes não hipertensos sem HVE.⁽²⁷⁾ Os sintomas se apresentam quando os órgãos alvo não suportam mais as modificações estruturais induzidas pela HAS para adaptação ao regime pressórico, surgindo aproximadamente 10 anos após o convívio com a doença.⁽²⁸⁾ Estas anormalidades assintomáticas estruturais ou funcionais são consideradas precursores da IC sintomática e estão associados à alta taxa de mortalidade.⁽²⁹⁾

A HAS, portanto, contribui para o aparecimento de HVE, disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica, diminuição da reserva de fluxo coronário, podendo desenvolver a IC.⁽³⁰⁻³¹⁾ Além disso, observa-se aumento na espessura da parede das artérias coronárias, rarefação relativa de capilares, ocorrência de fibrose extracelular, conseqüentes modificações no metabolismo energético, na utilização do cálcio intracelular e alteração na contratilidade e relaxamento do miocárdio.^(24,32) Normalmente, a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica ventricular, sendo ela o mecanismo mais comum de IC em pacientes hipertensos.

Esta disfunção ventricular esquerda tem início por alguma lesão, ou estresse sobre o miocárdio; geralmente é um processo gradual, mesmo na ausência de uma nova injúria ao coração. A principal manifestação dessa progressão é uma mudança na estrutura e geometria do VE. Ocorre dilatação e/ou hipertrofia da câmara, deixando – o mais esférico, este processo denomina-se remodelação cardíaca.⁽³³⁾

Estas alterações morfológicas ocorridas no VE decorrente da HAS podem ser divididas conforme padrões geométricos já estabelecidos, tais como: o remodelamento concêntrico (cuja espessura relativa da parede ventricular esta aumentada, porém a massa cardíaca mantém-se normal); hipertrofia concêntrica (refere-se ao aumento da espessura relativa da parede e também da massa cardíaca com redução dos diâmetros cavitários), o que permite o VE desenvolver maior pressão; hipertrofia excêntrica (ocorre um aumento da massa cardíaca com elevação do volume da cavidade ventricular), o ventrículo deverá se adaptar ao maior volume de sangue.⁽³⁴⁻³⁵⁾

Esta hipertrofia “compensatória” é necessária, caso contrário, o VE ficaria incapacitado mecanicamente de vencer a resistência da pós-carga e ejetar sangue.⁽³⁶⁾ Com o aumento da pós-carga do VE, há um aumento da tensão dentro do ventrículo resultando em maior consumo de oxigênio, ocorrendo à instalação de HVE, que mantém sua função contrátil dentro da normalidade por causa da maior massa muscular desenvolvida no órgão.

Por algum tempo, na HAS, há preservação da função sistólica ou ela está levemente elevada. De acordo com a Lei de Laplace, a ocorrência de HVE leva a modificações na complacência do VE. Quando o VE ainda possui uma cavidade de tamanho normal durante a diástole, os níveis pressóricos mantêm-se baixos e a pré-carga é normal; conseqüentemente, o fluxo continua normal. Porém, na HAS, geralmente o VE encontra-se hipertrofiado, resultando em uma menor dimensão cavitária, prejudicando a complacência ao reduzir a relação volume/massa.⁽³⁷⁾

1.3. Epidemiologia da ICC

A IC é resultante de uma complicação grave, progressiva e irreversível que atinge a maioria dos indivíduos portadores de doenças cardíacas, principalmente doenças coronarianas, HAS, valvulopatias ou miocardiopatias.⁽⁴⁶⁾ No mundo ocidental, a IC representa um grave problema de saúde pública. É considerada como a maior epidemia cardiovascular, tornando-se um problema social e econômico para o desenvolvimento do mundo.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

É uma síndrome que está aumentando independentemente da sua etiologia. P o ano de 2020 acredita-se que será a quarta principal causa de

incapacidade no mundo.⁽⁴¹⁾ Estima-se que 1% a 2% da população ocidental sofra de IC, cuja prevalência é em média de 10% nos indivíduos idosos.⁽⁴²⁾ Tanto a incidência como a prevalência da IC parece aumentar com a idade.⁽⁴³⁾ Em 1991, os indivíduos idosos tinham uma representação de 7,3% da população, entretanto, a perspectiva para 2025 gira em torno de 15%.⁽⁴⁴⁾

A IC representa a fase final comum da maioria das cardiopatias, mantém elevados custos hospitalares e é responsável por uma assistência de saúde significativa. Esta síndrome leva a alto consumo de medicamentos, internações e reinternações, baixa produtividade do indivíduo, interfere efetivamente na qualidade de vida e, conseqüentemente, pode levar a aposentadorias prematuras.⁽⁴⁵⁾

Apesar dos avanços médicos, a mortalidade é alta e, aproximadamente, 50% dos indivíduos afetados morrem dentro de cinco anos. A sobrevida após o diagnóstico permanece incerta, sendo de 1,7 a 3,2 anos para homens e mulheres, respectivamente. Atualmente mantém-se como a terceira causa das doenças cardiovasculares nos países desenvolvidos.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Estima-se que aproximadamente 23 milhões de indivíduos sofram de IC no mundo, e a cada ano são diagnosticados cerca de dois milhões de novos casos.⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ No Brasil, apresenta-se como a principal causa de hospitalização pelo SUS a partir de 65 anos, sendo duas vezes mais freqüente que as internações por AVC.⁽⁴⁷⁾ A prevalência da IC ainda continua em ascensão devido ao aumento da expectativa de vida da população e medicamentos efetivos para o seu tratamento. Em todas as regiões do país acomete ambos os sexos.⁽⁵¹⁻⁵²⁾

No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial. Em 2007, o IBGE mostrou que o Brasil possuía aproximadamente uma população de 181.987.291 habitantes, cuja expectativa de vida era de 71,8 anos, predominando 50,8% do sexo feminino, sendo que 80% destas residiam em área urbana. Neste mesmo ano, ocorreram 111.309.325 internações, das quais houve predominância do sexo feminino (60,07%), com um gasto total de R\$ 7.607.591.178,43. A IC foi a causa mais freqüente de internação por doenças cardiovasculares pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em nosso país, segundo o Ministério da Saúde.

Um terço dos indivíduos internados por doenças do coração pelo SUS são portadores de IC, principalmente pacientes com mais de 60 anos de idade. ⁽⁵³⁾ Neste mesmo ano, a IC respondeu por 2,6% das hospitalizações e por 6% dos óbitos de acordo com dados fornecidos pelo SUS (Ministério da Saúde). Utilizou ainda 3% do total dos recursos deste sistema para efetuar a assistência médica a estes pacientes, uma vez que 80% da população brasileira são assistidas pelo SUS. ⁽⁵³⁾

1.4. Fisiopatologia da ICC Sistólica

Uma vez iniciado o dano miocárdico por alguma lesão ou estresse, ocorrerá diminuição no débito cardíaco e, conseqüentemente, desencadeamento de diversos mecanismos para tentar recuperar a perfusão tecidual comprometida. Primeiramente, ocorre disfunção dos reflexos cardiovasculares, resultando em ativação adrenérgica exacerbada, que apresenta vasoconstrição como conseqüência e aumento na resistência

periférica. Essa liberação adrenérgica leva à ativação de mecanismos neuro-humorais diversos que tentam restabelecer o débito cardíaco comprometido.⁽³⁰⁾ Devido à interferência de diversos mecanismos que são ativados simultaneamente, existe ainda o inter-relacionamento entre os mesmos, fazendo com que a fisiopatologia da ICC sistólica seja complexa.⁽⁵⁴⁾

1.4.1. Sistema Nervoso Simpático

É o mais importante mecanismo de ajuste do coração insuficiente, pois os efeitos são imediatos. Contribui para o aumento da contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e resistência periférica, resultando em melhora do débito cardíaco e redistribuição do fluxo sanguíneo de áreas esplâncnicas para o coração e musculatura esquelética.⁽⁵⁴⁾ Deste modo, este mecanismo de início torna-se benéfico, porém ocorre aumento energético da fibra cardíaca e aumento da pós-carga, resultando em maior trabalho do VE já comprometido. Tardamente, este mecanismo leva a hipertrofia das fibras miocárdicas e isquemia (aumento do gasto energético), o que desencadeia o aparecimento de arritmias, agravando as condições do coração. Assim, com o decorrer do tempo, haverá uma diminuição no número e sensibilidade dos receptores Beta1-adrenérgicos do miocárdio, resultando em menor resposta contrátil, aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas 1 e 6, que deprimem a contratilidade cardíaca, aumentam as câmaras cardíacas, levando a uma condição ainda mais crítica de ICC.⁽⁵⁵⁾

1.4.2. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

Devido a estimulação simpática, o coração trabalha mais e passa a consumir mais oxigênio. Com o decorrer do tempo, isso causa provavelmente mais dano ao miocárdio pela constrição dos vasos e, conseqüentemente, diminuição do fluxo sanguíneo para os rins, resultando em ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).⁽⁵⁵⁾

Com o fluxo sanguíneo reduzido, os rins produzem renina. A renina converte uma proteína plasmática inativa, o angiotensinogênio, em um hormônio ativo (angiotensinogênio II), que é poderoso vasoconstritor de veias e artérias, e estimula a glândula adrenal a secretar aldosterona. A aldosterona faz com que os rins retenham sal e água, o que leva ao aumento de volume sanguíneo. O volume sanguíneo aumentado mantém o bombeamento cardíaco, pois aumenta o retorno venoso do coração. Contudo, o maior volume de sangue associado à vasoconstrição também eleva os níveis pressóricos. Essa pressão aumentada causa edema e um excesso de trabalho, o que pode futuramente enfraquecer o coração. Além disso, a angiotensina tem uma ação direta sobre o coração e os vasos e leva à remodelação, hipertrofia e fibrose do coração e do vaso. Tudo isso contribui para a deterioração do sistema cardiovascular e o aparecimento de ICC sistólica.⁽⁵⁵⁾

1.4.3. Endotelina

Além dos mecanismos neuro-hormonais ativados sistemicamente, e que afetam todo o leito vascular de maneira inespecífica, os mecanismos vaso

reguladores locais têm papel importante em regular o fluxo sanguíneo regional, que é dependente da demanda metabólica local. O endotélio exerce função importante na regulação do tônus vascular, tanto pela secreção de substâncias vasodilatadoras, principalmente o óxido nítrico, como vasoconstritoras, no caso a endotelina.⁽⁵⁶⁾ A endotelina é liberada das células endoteliais por meio de lesão no endotélio, causada por lesão neste tecido; entretanto, é uma substância com maior poder de vasoconstrição para as células musculares lisas, contribui para retenção de sal e água, ativa o sistema nervoso simpático e SRAA, além de exercer estímulo na musculatura lisa, miócitos cardíacos e fibroblastos.⁽⁴⁵⁾

Na ICC, existe um desequilíbrio na função da regulação vasodilatadora, predominando os estímulos vasoconstritores, o que compromete ainda mais o trabalho cardíaco e conseqüentemente o agravo dos sintomas.⁽⁵⁶⁾ Observa-se que níveis elevados de endotelinas plasmáticas estão associados a mau prognóstico na IC.⁽⁴⁵⁾

1.4.4. Arginina Vasopressina (AVP)

A AVP desempenha um importante papel na homeostase. A principal função dela é regular o conteúdo de água do corpo e da pressão arterial, influenciando a taxa de excreção de água pelos rins.⁽⁵⁷⁾

A AVP é produzida no hipotálamo em resposta a dois estímulos: o baixo volume sanguíneo e hipernatremia.⁽⁵⁷⁾ Verifica-se que os pacientes com ICC sistólica tem alta concentração de AVP plasmática, que pode contribuir para síndrome clínica de retenção de líquidos.⁽⁵⁸⁾ A AVP é liberada pelas ações da

angiotensina II e pela norepinefrina, com função antidiurética, agindo na regulação da água livre e na osmolaridade plasmática. Contudo, encontra-se constantemente elevada na IC ainda em estados assintomáticos. Também provoca retenção de água por seus efeitos nos túbulos renais. O aumento de AVP associa-se a maior mortalidade cardiovascular em um ano; também acredita que tenha algum papel na progressão da insuficiência cardíaca.⁽⁵⁸⁾

1.4.5. Citocinas Pró Inflamatórias

Uma das características da ICC sistólica é a ativação do sistema imunológico com aumento da expressão das citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), cujo níveis elevam-se na síndrome. Este fator pode estar relacionado com papel importante na gênese da falência miocárdica. Tais citocinas geram efeitos inotrópicos negativos sustentados, auxiliam na remodelação ventricular e estão implicadas na produção de sintomas, na progressão da doença e no aumento da mortalidade geral na ICC.⁽⁵⁶⁾

1.4.6. Peptídeos Natriuréticos

Há três peptídeos natriuréticos de estrutura semelhante que exercem efeitos diversos sobre o coração, rins e sistema nervoso central. O peptídeo natriurético atrial (ANP) que é liberado a partir do átrio em resposta ao estiramento, levando a natriurese e vasodilatação. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é também liberado pelo coração, em resposta ao estiramento

do ventrículo, por sobrecarga de pressão e de volume, cuja ação torna-se semelhante ao peptídeo natriurético atrial. O peptídeo natriurético tipo C (CNP) limita-se ao endotélio vascular e sistema nervoso central e tem apenas efeitos limitados sobre natriurese e vasodilatação. O aumento de peptídeos natriuréticos cerebrais e atriais em resposta à expansão de volume e sobrecarga de pressão do coração age como antagonistas fisiológicos dos efeitos da angiotensina II no tônus vascular, secreção de aldosterona, e na reabsorção de sódio no túbulo renal.⁽⁵⁹⁾ Também participam do catabolismo protéico e estão relacionados com o surgimento de caquexia cardíaca.⁽⁶⁰⁾ O BNP encontra-se aumentado na IC por disfunção sistólica e diastólica, porém, não diferencia o tipo de disfunção; entretanto, o aumento da tensão ventricular é que determina o aumento do BNP.⁽⁶⁰⁾

O papel dos peptídeos natriuréticos na IC tem o objetivo de equilibrar os efeitos da retenção de água, sódio e vasoconstrição desencadeados pelo SNS, SRAA e vasopressina. Assim, observa-se que estes peptídeos tornam-se insuficientes para antagonizar a intensa vasoconstrição instalada na IC.⁽⁵⁵⁾ O valor de BNP encontrado na ICC relaciona-se diretamente com a gravidade da doença e também ao prognóstico.⁽⁴⁵⁾

1.5. Tratamento Farmacológico da ICC Sistólica

O tratamento da ICC sistólica é multidisciplinar, sendo que o objetivo é controlar os sintomas, tratar a doença de base ou a causa que levou à precipitação da doença. A adesão ao tratamento mostrou reduzir a morbidade e a mortalidade e melhorar a qualidade de vida.⁽⁶¹⁾

Os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) são indicados em todos os estágios dessa síndrome devido à disfunção sistólica independente da presença de sintomas. Utiliza-se em todo paciente cuja IC apresente uma redução da função sistólica com fração de ejeção menor ou igual a 40%, principalmente nos casos sintomáticos.⁽⁶²⁾ Os IECA promovem uma vasodilatação, diminuem a transformação de angiotensina I em angiotensina II, permitindo o predomínio da ação da bradicinina e diminuindo a liberação de aldosterona, conseqüentemente a retenção de sódio e água.⁽⁵³⁾ Indiretamente, reduzem a resistência periférica (pós-carga) e o retorno venoso (pré-carga), e interferem nos efeitos neuro-humorais importantes, promovendo a diminuição do remodelamento ventricular. Os fármacos deste grupo mostraram redução da mortalidade, diminuição no número de hospitalização e melhora nos sintomas da capacidade funcional em todas as classes funcionais, com conseqüente redução da progressão da doença. Contudo, é importante fazer monitorização da função renal e dos níveis séricos de potássio no início e em cada aumento na dose desta medicação. Deve-se atentar para o uso dos IECA, principalmente quando a pressão arterial sistólica for menor que 80 mmHg, potássio sérico maior que 5,5 mg/dl e creatinina sérica maior que 3mg/dl.⁽⁵³⁾ Os representantes da classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina são: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril e outros. Os efeitos colaterais deste fármaco como a tosse, hipotensão arterial, angioedema e insuficiência renal podem ser observados. Esta classe de medicamento deve ser iniciada com dose baixa, e, alcançada a dose ideal, o IECA deve ser mantido indefinidamente.⁽⁵³⁾ Pacientes assintomáticos com

disfunção sistólica ventricular esquerda documentada têm benefício da terapia à longo prazo com IECA.⁽⁶³⁾

Os agentes Beta-Bloqueadores são medicamentos com propriedades inotrópicas negativas que agem fundamentalmente antagonizando os efeitos deletérios da hiperatividade simpática que ocorre na ICC sistólica. O uso crônico desses fármacos induz ao remodelamento reverso e aumentam a fração de ejeção. Podem ser utilizados após ser instituído o tratamento com os IECA e diuréticos (independente de se apresentar ou não sintomas), ou mesmo como primeira linha.⁽⁵³⁾ A dosagem da medicação deve ser introduzida aos poucos até atingir a dose-alvo ou a máxima tolerada para cada paciente, embora haja a necessidade de se fazer avaliação da frequência cardíaca e pressão arterial.⁽⁶⁴⁾ Estes medicamentos devem ser utilizados em todos os pacientes com ICC sintomática e com FEVE <40%. A utilização destes medicamentos melhora a função ventricular, reduz a internação e aumenta a sobrevida dos pacientes.⁽⁶²⁾ Esses benefícios foram observados em pacientes com ou sem doença coronariana, e em pacientes com ou sem diabetes.⁽⁶³⁾ Os betas bloqueadores mais utilizados são: carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol.⁽⁵³⁾

Os antagonistas da aldosterona têm importante papel no tratamento da ICC sistólica.⁽³⁰⁾ Eles reduzem a internação e aumentam também a sobrevida dos pacientes com IC, principalmente quando estão associados à terapia utilizada, incluindo o IECA.⁽⁶²⁾ Podem ser prescritos com IECA, Beta-Bloqueadores e diuréticos.⁽³⁰⁾ A espironolactona tem como principais efeitos colaterais a ginecomastia e hipercalemia.⁽⁶⁵⁾

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina são fármacos que apresentam ação vasodilatadora semelhante aos inibidores ECA, sem alguns inconvenientes como tosse, angioedema e disfunção renal.⁽⁶⁶⁾ Se tolerados, são recomendados em pacientes com IC e com fração de ejeção menor ou igual a 40%, cujos sintomas estejam presentes mesmo em tratamento com IECA e Beta-Bloqueadores.⁽⁶²⁾ Podem ser utilizados como alternativa do IECA em pacientes sintomáticos com intolerância ao IECA por melhorar a morbidade e mortalidade.⁽³⁰⁾ A introdução destes medicamentos deve ser feita com dosagem baixa e aumento progressivo até atingir a dose máxima tolerada pelo paciente. Contudo, os pacientes deverão ter seguimento com avaliação clínica e laboratorial periódica de creatinina e potássio sérico. A droga mais utilizada deste grupo de medicamentos é o Losartan.⁽⁵³⁾

Diuréticos são medicamentos empregados no manejo crônico, apresentando excelência no tratamento dos sintomas congestivos da IC. Aumentam a natriurese e diurese, reduzem o volume intravascular, o volume ventricular, a pré-carga, a congestão visceral e os consequentes sintomas da IC.⁽⁵³⁾

Digitálicos são utilizados em pacientes com ICC sistólica sintomática, por reduzirem a estimulação neurohumoral, melhorarem o desempenho físico, reduzirem hospitalizações e não aumentarem a sua mortalidade.⁽⁵³⁾

1.6. OBJETIVO

Com base nos fatos anteriormente apresentados, este trabalho tem como objetivo estabelecer fatores de predição de mortalidade geral em pacientes portadores de ICC sistólica secundária à HAS.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Local

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Cardiomiopatia de uma instituição que se dedica ao ensino, pesquisa e extensão à comunidade - Hospital de Base - pertencente à Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto. Este hospital é centro de referência para tratamento em várias especialidades médicas para o município e região.

2.2. Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal prospectivo em que foram analisados 130 prontuários de pacientes que tinham o diagnóstico de ICC sistólica secundária à HAS, e que eram acompanhados rotineiramente no Ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base no período de janeiro de 2000 a abril de 2008. A coleta dos dados foi feita por meio da avaliação de prontuários médicos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital de Base.

2.3. Critérios de inclusão

Para a realização deste trabalho, foram incluídos no estudo os pacientes que apresentavam à admissão: **1)** pressão arterial sistólica > 140 mmHg ou pressão arterial diastólica > 90 mmHg; **2)** história médica de HAS documentada

no passado, quando a pressão arterial era normal no exame admissional, mas os pacientes faziam o uso de medicamentos anti-hipertensivos; **3)** história prévia e/ou de tratamento de hipertensão arterial sistêmica determinada no momento do exame admissional, sendo a pressão arterial normal devido ao uso de medicamentos anti-hipertensivos; **4)** uma fração de ejeção do VE inferior ou igual a 55% ao exame ecocardiográfico pelo método de Teicholz ou < 50% na ventriculografia radioisotópica; **5)** Doença arterial coronariana obstrutiva excluída por uma arteriografia coronariana ou cintilografia miocárdica ou quando os pacientes se recusassem ou não pudessem se submeter ao procedimento, **6)** ausência de qualquer outra doença que pudesse provocar doenças cardíacas por si só.

Como parte do tratamento rotineiro, os pacientes se submeteram a anamnese e exame físico. Os níveis da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca foram registrados, bem como a coleta de exames laboratoriais. Para avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca utilizou-se a Classificação Funcional da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia; da mesma forma, obtiveram-se os dados do eletrocardiograma de 12 derivações e do ecocardiograma transtorácico bidimensional.

As seguintes variáveis clínicas foram analisadas no estudo: pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e classificação funcional da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia, sódio, potássio, creatinina, hemoglobina; fibrilação atrial, extra-sístoles ventriculares, bloqueio completo do ramo esquerdo, sobrecarga ventricular esquerda, presença de onda Q patológica; diâmetro diastólico do ventrículo direito, diâmetro diastólico do VE, diâmetro

sistólico do VE, anormalidades na contração segmentar do VE. Também foram analisadas as medicações e a dosagem total de cada droga utilizada pelos pacientes observada na última consulta médica durante o seguimento. Como data limite do seguimento de cada paciente foi estabelecida a última consulta dentro do período do estudo, data do transplante cardíaco ou do óbito.

Pacientes que apresentavam sintomas de congestão foram tratados com furosemida. A digoxina foi utilizada nos pacientes cuja classificação da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia encontrava-se no grau III ou IV, ou quando a fração de ejeção ventricular esquerda < 30%. A espironolactona foi dada para pacientes de classe funcional III ou IV da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia.

Todos os pacientes fizeram uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina (Captopril: dose alvo, 75-150mg/dia, Enalapril: dose alvo: 20 mg/dia) ou Losartan (dose alvo: 50 mg/dia). Os pacientes também receberam carvedilol (dose alvo: 50 mg/dia) ou succinato de metoprolol (dose alvo: 200 mg/dia) na dose-alvo ou naquela máxima tolerada em todos os pacientes.

Todos os pacientes no grau I e II da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia faziam primeiro o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e depois utilizavam terapia com Beta-Bloqueadores até 2005. Em 2006, com a publicação de ensaio CIBIS III, ⁽⁶⁷⁾ os pacientes classificados no grau I e II passaram a utilizar os Beta-Bloqueadores antes de se utilizar a terapia com Inibidores da enzima conversora da angiotensina/ bloqueadores receptores da angiotensina.

Pacientes na classe funcional III / IV da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia sempre receberam primeiro o furosemida e inibidores da enzima conversora da angiotensina/ bloqueadores dos receptores da angiotensina primeiro do que Beta-Bloqueadores. Quando indicado, eram tratados com digoxina para compensação clínica. Posteriormente, recebiam Beta-Bloqueadores da forma como se mencionou acima.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Regional de Medicina (FAMERP) de São José do Rio Preto.

2.4. Análise Estatística

As variáveis com distribuição normal são apresentadas como média \pm desvio padrão.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para estabelecer variáveis de predição independentes de mortalidade geral. As variáveis sabidamente conhecidas pela potencial associação prognóstica para pacientes com IC sistólica crônica foram inseridas no modelo univariado.

As variáveis foram as seguintes: idade, sexo, classificação funcional da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia, hospitalização prévia, diabetes melitus concomitante, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, necessidade de suporte inotrópico, fibrilação atrial, marca-passo artificial, desfibrilador cardioversor-implantável, bloqueio do ramo esquerdo, bloqueio do ramo direito, bloqueio fascicular anterior esquerdo, complexo QRS de baixa voltagem, extrassístoles ventriculares no eletrocardiograma de 12 derivações, dimensão diastólica do ventrículo

esquerdo, dimensão sistólica do ventrículo esquerdo, fração de ejeção ventricular esquerda, dimensão diastólica do ventrículo direito e anormalidade segmentar da contratilidade ventricular no estudo ecocardiográfico; níveis séricos de sódio, potássio, creatinina e hemoglobina; uso de diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores receptores da angiotensina, Beta bloqueadores e espironolactona.

As variáveis com valor de $p < 0,05$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. As variáveis contínuas significativas na análise univariada foram testadas para correlação pelo teste de Spearman.

Entre as variáveis que se correlacionaram, foi selecionada para a análise multivariada uma que teve o maior coeficiente de Wald com o intuito de se manter a relação de uma variável para cada dez desfechos. A estatística C foi usada para selecionar o melhor ponto de corte de uma variável contínua para prever a mortalidade através da construção de uma curva ROC-Curva de Características de Operação do Receptor (Receiver-Operating Characteristic). Uma área abaixo da curva $> 0,50$ foi considerada estatisticamente significativa.

A curva de Kaplan Meier foi construída para estimar a sobrevida ao longo do tempo. Pacientes foram retirados do estudo na época do transplante, morte ou saída espontânea do estudo. O teste Log-Rank foi utilizado para comparar a sobrevida de acordo com a dicotomização das variáveis independentes com poder para prever mortalidade. Em todas as circunstâncias, as diferenças no valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significantes.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

As Tabelas 1 e 2 sumarizam, respectivamente, as características demográficas e clínicas, achados eletrocardiográficos, ecocardiográficos e dados de testes laboratoriais dos pacientes portadores de ICC sistólica secundária à HAS. A Tabela 3 exhibe os resultados da análise univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox.

O seguimento médio foi de 39 ± 26 meses. Trinta e um (24%) pacientes morreram, 5 (4%) submeteram-se a transplante do coração e 94 (72%) estavam vivos até o final do estudo. Como mostra a Fig. 1, a probabilidade de sobrevivência dos pacientes do estudo aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi de 96%, 93%, 84%, 79% e 76%, respectivamente.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de uma coorte de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à hipertensão arterial sistêmica (n=130)

| Variáveis | Dados obtidos |
|--|---------------|
| Idade (anos) | 59±13 |
| Sexo masculino | 74 (57%) |
| Classe funcional (NYHA) I/II | 92 (69%) |
| Classe funcional (NYHA) III/IV | 40 (31%) |
| Hospitalizações Anteriores | 71 (55%) |
| Suporte Inotropico | 15 (11%) |
| Frequência cardíaca (batimentos por minuto) | 78 ± 14 |
| Pressão Arterial Sistólica (mmHg) | 130,8 ± 22,5 |
| Pressão Arterial Diastólica (mmHg) | 83 ± 17,2 |
| Diabetes Mellitus | 34 (26%) |
| Digoxina (0,20 ± 0,01 mg/dia) | 80 (61%) |
| Amiodarona (188 ± 33,2 mg/dia) | 25 (19%) |
| IECA/BRA | 124 (95%) |
| Enalapril (19,9± 9,8 mg/dia) | 34 (26%) |
| Captopril (114,6 ± 43,3 mg/dia) | 58 (45%) |
| Losartan (59,4 ± 30 mg/dia) | 32 (25%) |
| Beta-Bloqueadores | 96 (74%) |
| Carvedilol (34,8 ± 19,6 mg/dia) | 73 (56%) |
| Succinato de Metoprolol (144,3± 65,4 mg/dia) | 23 (18%) |
| Diuréticos | 118 (91%) |
| Furosemida (75 ± 50,1 (mg/dia) | 108 (83%) |
| Espironolactona (26,6 ± 8,9 mg/dia) | 91 (70%) |

NYHA= New York Heart Association; IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina;
BRA= Bloqueadores receptores da angiotensina

Tabela 2. Variáveis eletrocardiográficas, ecocardiográficas e laboratoriais de pacientes com IC sistólica secundária à HAS (n=130).

| Variáveis | Dados obtidos |
|---|---------------|
| <i>Eletrocardiográficas</i> | |
| Bloqueio de ramo esquerdo | 61 (47%) |
| Extrassístoles ventriculares | 24 (18%) |
| Fibrilação atrial | 23 (18%) |
| Bloqueio fascicular anterior esquerdo | 20 (15%) |
| Marcapasso | 5 (4%) |
| Bloqueio de ramo direito | 3 (2%) |
| Complexo QRS de baixa voltagem | 2 (1%) |
| <i>Ecocardiográficas</i> | |
| Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm) | 67,4 ± 10,1 |
| Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm) | 55,6 ± 10,6 |
| Diâmetro diastólico do ventrículo direito (mm) | 22,9 ± 6,3 |
| Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%) | 35,7 ± 9,7 |
| Anormalidades da contratilidade segmentar | 19 (15%) |
| <i>Laboratoriais</i> | |
| Na (mEq/L) | 142,3 ± 4,2 |
| K (mEq/L) | 4,4 ± 0,5 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,3 ± 0,6 |

Tabela 3. Análise univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox.

| Variável | Razão de risco | IC 95% | Valor de p |
|----------------------------------|----------------|-------------|------------|
| Análise Univariada | | | |
| Idade | 1,04 | 1,01 a 1,08 | 0,005 |
| DDVE | 1,05 | 1,01 a 1,08 | 0,01 |
| DSVE | 1,04 | 1,01 a 1,08 | 0,02 |
| Beta-Bloqueador | 0,36 | 0,17 a 0,71 | 0,004 |
| Classe funcional (III/IV) | 2,35 | 1,07 a 5,14 | 0,03 |
| Análise Multivariada | | | |
| Idade | 1,05 | 1,01 a 1,08 | 0,01 |
| DDVE | 1,06 | 1,02 a 1,09 | 0,003 |
| Beta-Bloqueador | 0,41 | 0,19 a 0,86 | 0,02 |

DDVE=Diâmetro diastólico do VE; DSVE=Diâmetro sistólico do VE; IC=Intervalo de Confiança 95%

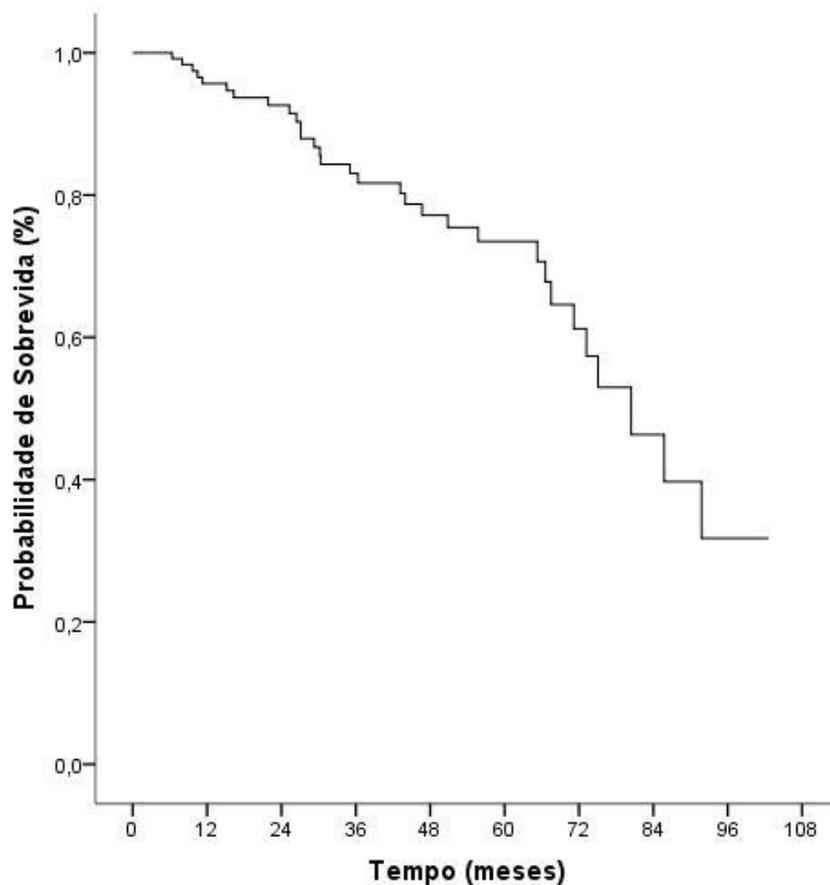


Figura 1. A probabilidade de sobrevivência de uma coorte de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à hipertensão arterial sistêmica, na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva concomitante na era contemporânea

A probabilidade de sobrevivência de pacientes com idade menor ou igual a 61 anos em 12, 24, 36, 48 e 60 meses, foi de 98%, 95%, 93%, 91% e 87%, respectivamente, enquanto que a sobrevivência de pacientes com idade maior que

61 anos em 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi de 92%, 89%, 64%, 57% e 53%, respectivamente, ($p = 0.01$), como pode ser visto na Figura 2.

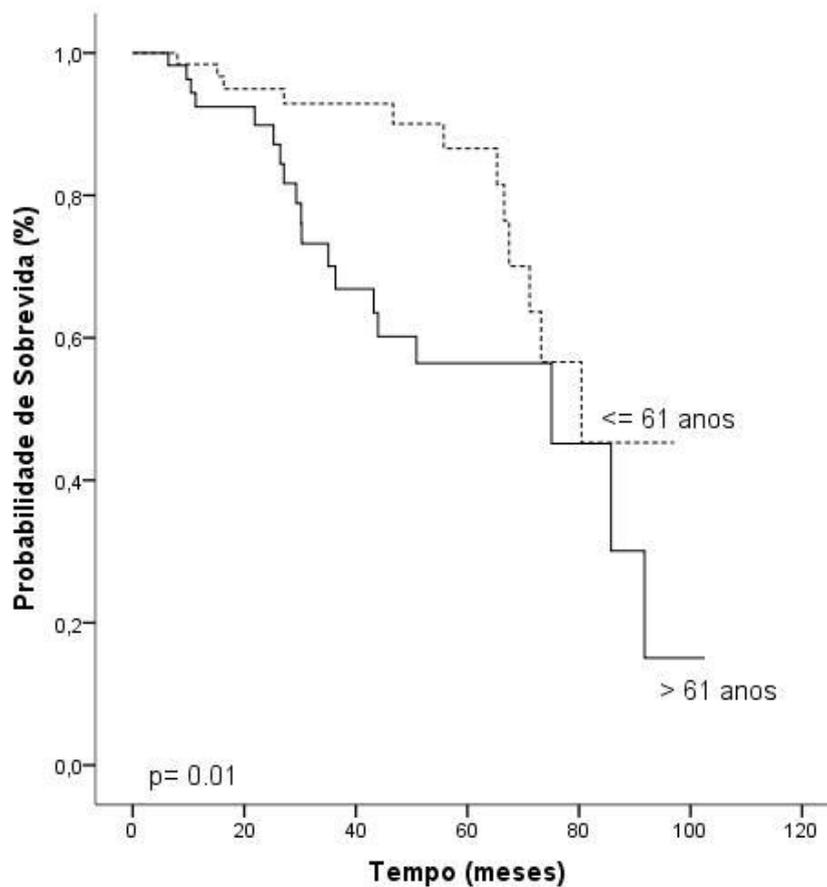


Figura 2. Probabilidade de sobrevivência de acordo com a idade dos pacientes dicotomizada de acordo com o melhor ponto de corte obtido em uma curva ROC.

A probabilidade de sobrevida para pacientes com diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo > 66 mm em 12, 24, 36, 48 e 60 meses de seguimento foi de 93%, 90%, 76%, 74% e 66%, respectivamente ($p < 0.02$), enquanto que a sobrevida dos pacientes com diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo até 66 mm em 12, 24, 36, 48 e 60 meses de seguimento foi de 98%, 96%, 90%, 81% e 81%, respectivamente. A Figura 3 ilustra estes dados.

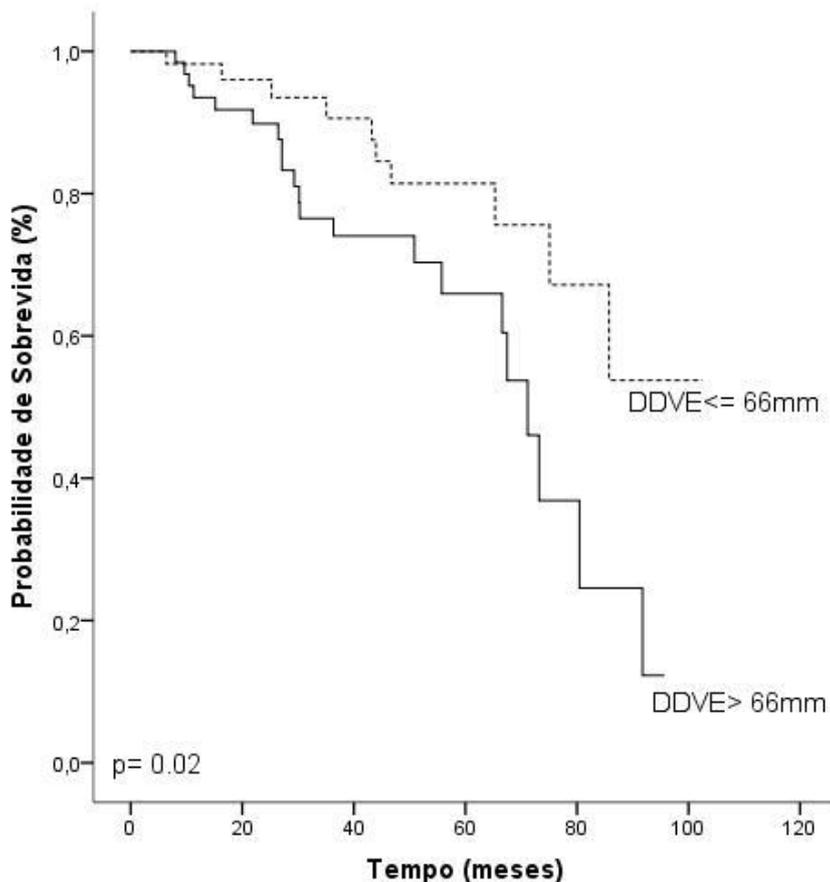


Figura 3. Probabilidade de sobrevivência de acordo com o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dicotomizado de acordo com o melhor ponto de corte obtidos em uma curva ROC

A Figura 4 mostra que a probabilidade de sobrevida para pacientes em uso de betabloqueadores aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses de seguimento foi de 96%, 96%, 90%, 84% e 82%, respectivamente, mas a probabilidade de sobrevida para pacientes sem uso de betabloqueadores aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses de seguimento foi de 93%, 72%, 59%, 59% e 52%, respectivamente ($p=0.03$).

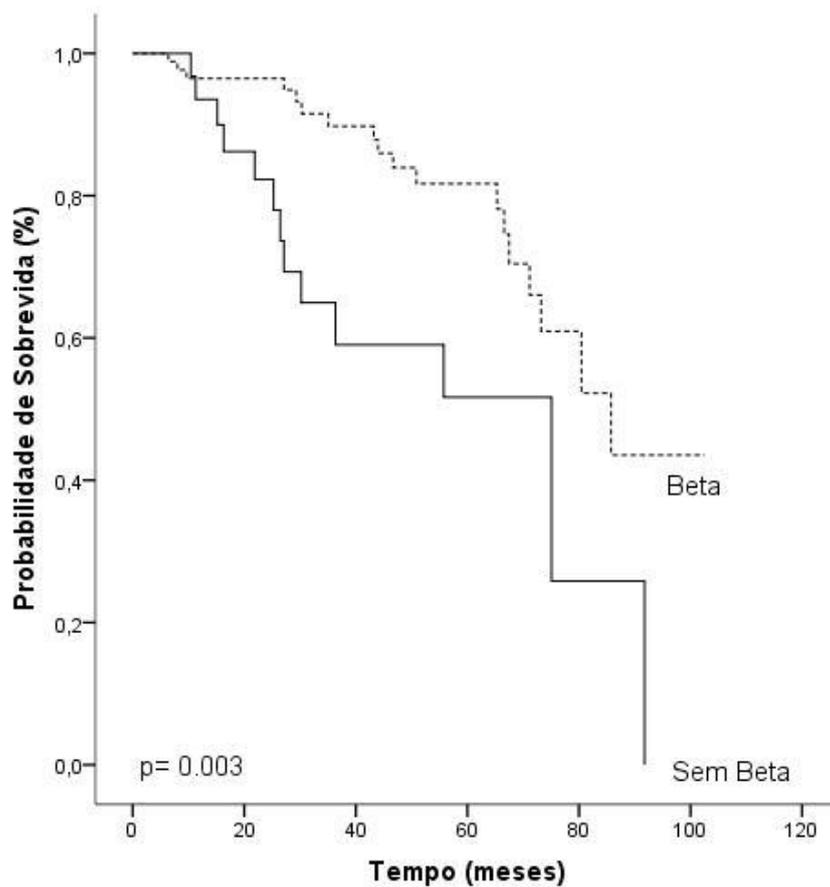


Figura 4. Probabilidade de sobrevida de acordo com a terapia com Beta-Bloqueadores

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Os dados obtidos nesta investigação mostram que a idade, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e o não uso de agentes Beta-Bloqueadores são fatores de predição independentes de mortalidade geral numa coorte de pacientes portadores de IC sistólica secundária à HAS na ausência de doença coronariana obstrutiva concomitante. Além disso, é preciso enfatizar que os determinantes prognósticos foram estabelecidos numa coorte que recebeu o tratamento atual preconizado para pacientes com IC sistólica. Nesse sentido, estes achados parecem ser únicos.

Independentemente do sexo e raça, a idade avançada parece estar relacionada com o prognóstico sombrio de pacientes portadores de IC. Dados do Framingham Heart Study revelaram que a mortalidade aumenta com o avançar da idade no momento do diagnóstico da IC, afetando aproximadamente 2,5% da população com idade maior ou igual a 45 anos, sendo mais frequente entre os mais idosos.⁽⁶⁸⁾ Nesse estudo, verificou-se que a HAS estava presente em 70% dos homens e 78% das mulheres com insuficiência cardíaca crônica, sendo associada a um aumento de 2 a 4 vezes na incidência dessa síndrome.⁽⁶⁸⁾

Em outro estudo, observou-se que a média de idade da população com insuficiência cardíaca crônica foi de 77 anos, sendo o prognóstico muito desfavorável. A mortalidade duplicou quando ajustada por idade em comparação com a população sem IC, e ainda o risco de ocorrência de morte súbita 4 a 6 vezes maior nos pacientes portadores desta síndrome.⁽⁶⁹⁾

Jong *et al* (2002),⁽⁷⁰⁾ realizaram estudo para determinar os fatores de predição de mortalidade geral a curto e longo prazo em pacientes portadores de IC, após a primeira hospitalização. Observaram que, na análise multivariada, a idade teve forte efeito de predição independente de mortalidade nesses pacientes.

Frimm *et al* (2005),⁽⁷¹⁾ estudaram pacientes com disfunção sistólica do VE devido a HAS, procurando determinar os fatores de predição independentes de mortalidade geral. Esses autores verificaram que a mortalidade pode ser preditada pela gravidade da disfunção ventricular esquerda e idade avançada. Observa-se que a idade tem sido associada à hipertrofia ventricular esquerda e fibrose miocárdica em pacientes com HAS e disfunção sistólica ventricular esquerda. Ao longo do tempo, essa associação leva ao remodelamento do VE, que é caracterizado por dilatação ventricular esquerda e afinamento das paredes ventriculares, como se observou no estudo ecocardiográfico realizado em nossos pacientes. Dessa forma, não é de surpreender que a idade tenha sido determinante prognóstico desfavorável em nossa investigação.

O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo foi outro fator de predição independente de mortalidade neste estudo. Este aspecto ainda não tinha sido relatado em pacientes com IC sistólica secundária à HAS.

Em pacientes com IC sistólica associada a várias etiologias, o valor prognóstico da dilatação ventricular esquerda não está completamente estabelecido. No acompanhamento clínico de 204 pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica de início recente por Rassi *et al.* (2005),⁽⁷²⁾ com idade

média de 61 ± 13 anos, fração de ejeção do VE $\leq 40\%$, diâmetro diastólico do VE médio de $63,4\text{mm} \pm 5,5\text{mm}$, durante 46 meses, mostrou-se que a dimensão diastólica do VE na análise univariada estava associada à sobrevida; entretanto, não foi um fator independente de mortalidade geral na análise multivariada. Os autores sugeriram que isso pode ter sido consequência da falta de tempo para que o processo de remodelação crônico e dilatação ventricular pudessem se estabelecer.

O estudo CHART (Analysis of Chronic Heart Failure Registry in the Tohoku District Third Year Follow-up) realizado em 26 hospitais no Japão, arrolou 1154 pacientes com IC estável, sob utilização de terapia padrão para esta síndrome, a fim de estabelecer fatores de predição de mortalidade para esses pacientes. Cento e setenta e cinco pacientes morreram, sendo que durante o período de seguimento de 1 e 3 anos, a taxa de mortalidade geral foi de 7,3% e 20,9%, respectivamente. Verificou-se que as taxas de mortalidade geral em um ano em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda $<25\%$, diâmetro diastólico final do VE $\geq 60\text{mm}$, BNP $\geq 500\text{pg/ml}$, NYHA $\geq \text{III}$, ou com doença arterial coronária subjacente foram 15%, 11,4%, 16,8%, 16,3% e 10,8%, respectivamente. No entanto, na análise multivariada, somente a idade, diabetes, taquicardia ventricular, a concentração plasmática do peptídeo natriurético cerebral (BNP), a classe funcional e residência rural foram significativamente associados com mortalidade geral. Além do mais, encontrou-se maior mortalidade entre os pacientes com maior DDVE ($\geq 60\text{mm}$), cujas taxas de mortalidade em um e 3 anos de acompanhamento clínico foram 11,4% e 28,2%, respectivamente.⁽⁷³⁾

A dilatação ventricular esquerda representa a via final do processo de remodelamento do ventrículo esquerdo, podendo ter impacto negativo na sobrevida de pacientes com esta condição clínica. Sendo um fator de predição independente de mortalidade geral estabelecido pela análise multivariada realizada neste estudo, sugere-se que a dilatação do ventrículo esquerdo não deva ser considerada apenas um indicador da gravidade do comprometimento hemodinâmico, mas que também possa contribuir por si só para o prognóstico desfavorável de pacientes com IC sistólica secundária à HAS.

Na verdade, a dilatação ventricular esquerda, como se observou em nossa investigação, pode predispor pacientes à morte cardíaca súbita (talvez devido à inadequada ativação do reflexo de Bezold-Jarisch), bem como falha irreversível na bomba do miocárdio secundário a um aumento na taxa de consumo de oxigênio levando, a isquemia e morte da célula.⁽⁷⁴⁾

Outro achado interessante deste trabalho foi reconhecer o não uso da terapia com β -bloqueadores como fator de predição independente de mortalidade geral. Dessa forma, os resultados relacionados aqui estão em acordo com aqueles relatados por Herlitz *et al.* (2002),⁽⁷⁵⁾ que estudaram especificamente um subgrupo de 1.747 pacientes com idade de 40 – 80 anos, portadores de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à hipertensão arterial sistêmica, classe funcional II-IV, fração de ejeção $\leq 40\%$, estabilizados com terapia otimizada. Foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo (Merit Trial). Oitocentos e setenta e um pacientes foram randomizados para receber metoprolol e oitocentos e setenta e seis pacientes para receber placebo, constatando-se uma redução na mortalidade geral de

39% em pacientes tratados com Betabloqueadores em relação ao grupo placebo.

É necessário salientar que os fatores de predição independentes de mortalidade geral detectados em nosso estudo são diferentes daqueles encontrados nas poucas investigações realizadas em pacientes com IC secundária à HAS, relatadas previamente por outros autores.

Sánchez *et al* (2004),⁽⁷⁶⁾ observaram que um controle da pressão arterial inadequado foi um fator de predição independente de morte ou hospitalização por IC secundária à HAS. Verificaram que os pacientes com controle inadequado da pressão arterial foram os que tiveram evolução clínica desfavorável. Nosso estudo é diferente do conduzido por Sanchez *et al.* em termos de end point, provavelmente porque os pacientes arrolados em nossa investigação tinham valores de pressão normais em média na admissão ao estudo.

Kannel *et a* (1972)⁽⁷⁷⁾ verificaram que num seguimento de 16 anos em uma população de 5.192 homens e mulheres, cerca de 142 indivíduos desenvolveram IC. Observaram que a HAS foi o precursor dominante da IC nesta amostra estudada, e que apenas 50% dos pacientes que desenvolveram a síndrome sobreviveram cinco anos após o diagnóstico (taxa de mortalidade sete vezes maior que da população geral). Dessa forma, tal trabalho mostra o importante papel da HAS não apenas como precursor de IC, mas também sugere que o controle dos níveis pressóricos dessa anormalidade poderia diminuir a mortalidade precoce de tais pacientes.

Frimm *et al* (2005),⁽⁷¹⁾ observaram que a fração de ejeção ventricular esquerda foi um fator de predição independente de mortalidade geral em pacientes com IC sistólica secundária à HAS. Entretanto, deve ser lembrado que a fração de ejeção do VE correlaciona-se inversamente com dimensão sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Na prática, portanto, ambas as anormalidade podem ter a mesma significância prognóstica.

Um ponto importante verificado neste estudo foi a baixa taxa de mortalidade de pacientes com IC sistólica secundária à HAS. Sánchez *et al.* (2004),⁽⁷⁶⁾ com o objetivo de analisar o curso clínico de pacientes com IC sistólica secundária à HAS e identificar possíveis fatores de predição independente de mortalidade geral, acompanharam 49 pacientes consecutivos, entre 1994 a 2003, com uma média de seguimento de 45 meses. A média de idade dos pacientes foi de 63 anos, 40% eram mulheres, a média da fração de ejeção do VE foi $30.1 \pm 4.8\%$. Durante o estudo, cinco (10%) dos pacientes morreram, sendo que a probabilidade de sobrevida em quatro anos de seguimento foi 84%. Observou-se neste estudo que o controle da HAS foi um fator de predição independente tanto da evolução clínica como da melhora da fração de ejeção do VE. O adequado controle da pressão arterial mostrou-se ser muito importante, visto que cerca de 90% dos pacientes tiveram alta com um controle de pressão arterial adequada, uma situação que melhorou, mesmo durante o seguimento. Nota-se que a probabilidade de sobrevida em nossa investigação foi similar àquela relatada por Sánchez *et al* (2004).⁽⁷⁶⁾ É possível que a semelhança do tratamento médico adequado explique o bom prognóstico dos pacientes em ambos os estudos.

Szygufa-Jurkiewicz *et al.* (2008)⁽⁷⁸⁾ estudaram 132 pacientes com HAS e IC sistólica, com idade média de $48,6 \pm 8,2$ anos, sendo 83% homens, classe funcional (NYHA) II: 77,2% e III ; 22,8% por um período de seguimento de três anos. Todos os pacientes tinham recebido terapia moderna para IC sistólica. Vinte e quatro (18%) pacientes morreram durante o período de estudo. A probabilidade de sobrevida foi de 50% em 3 anos de seguimento. Comparado com este estudo, a probabilidade de sobrevida dos nossos pacientes em três anos de seguimento foi muito maior (84%). Verificou-se que, no estudo feito por estes autores, que a acentuada presença dos sintomas de depressão foram os fatores de risco mais importantes e de forma independentes no prognóstico à longo prazo, tanto para hospitalização como de morte. Sugere-se que a elevada proporção de pacientes com depressão observada no estudo de Szygufa-Jurkiewicz *et al.* (2008)⁽⁷⁸⁾ possa explicar a disparidade dos resultados obtidos nesta investigação.

Felker *et al.* (2000)⁽⁷⁹⁾ relataram o resultado de 49 pacientes com IC sistólica secundária à cardiomiopatia da HAS, entre 1230 pacientes com diferentes tipos de cardiomiopatia, durante 15 anos de seguimento. A probabilidade de sobrevida em cinco anos de seguimento desses pacientes foi de 75%, similar ao que foi encontrado em nosso estudo.

Frimm *et al.* (2005)⁽⁷¹⁾ estudaram 90 pacientes consecutivos com média de seguimento de $4,3 \pm 1,6$ anos. Vinte e quatro pacientes (27%) morreram durante o período de estudo. Comparada com esta investigação, a realizada por Frimm *et al.* (2005))⁽⁷¹⁾ teve uma maior taxa de mortalidade. É possível que o determinante de pior prognóstico observado no estudo desses autores,

tenha sido a falta de tratamento com B- Bloqueadores nos pacientes pertencentes àquela coorte.

É interessante notar que nesta investigação o Diabetes Mellitus não teve impacto nos resultados dos pacientes com IC sistólica secundária à HAS. No entanto, o diabetes mellitus é visto como uma epidemia em crescimento, com uma prevalência entre os pacientes com IC aproximando-se de 30%.⁽⁸⁰⁾ O diabetes Mellitus é uma comorbidade frequente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, determinando pior prognóstico nesses pacientes.⁽⁸¹⁾ No estudo BEST (The Effect of Diabetes on Outcomes of Patients With Advanced Heart Failure in the BEST Trial), observou-se que os pacientes com diabetes mellitus tinham insuficiência cardíaca crônica mais grave e mais fatores de riscos coronarianos do que pacientes sem essa doença.⁽⁸²⁾ Assim, verifica-se que o diabetes mellitus é fator de risco para IC em pacientes com HAS.

Na verdade, Levy *et al.* (1996)⁽²⁴⁾ estudaram a coorte de 5143 pacientes durante um seguimento de 14 anos. Mostraram que a presença de diabetes mellitus aumentou o risco de aparecimento de IC em homens (razão de risco = 1,78, intervalo de confiança 95% 1,23 – 2,59) e em mulheres (razão de risco = 3,57, 95% de confiança 2,59 – 4,94) com HAS. O presente estudo sugere que, após o aparecimento de IC sistólica secundária à HAS, a presença de diabetes mellitus não tem impacto na evolução de pacientes com esta condição clínica.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a transição da hipertrofia, um sinal morfológico típico de HAS, para disfunção sistólica crônica hipertensiva. A microangiopatia,⁽⁸³⁾ desequilíbrio na razão entre massa e volume,⁽⁸⁴⁾ diminuição na reserva vasodilatadora coronariana⁽⁸⁵⁾ e estresse

oxidativo ⁽⁸⁶⁾ têm sido implicados. Neste estudo, no entanto, o mecanismo subjacente levando a disfunção sistólica crônica associada à HAS permanece incerto porque nem biopsias endomiocárdicas nem autópsias foram rotineiramente realizadas.

Os dados obtidos nesta investigação devem ser recebidos com cautela, pois trata-se de estudo de coorte prospectivo longitudinal, impróprio para avaliar o impacto sobre tratamento medicamentoso. No entanto, deve-se salientar que os dados foram obtidos a partir de uma coorte de pacientes com HAS e IC sistólica sem doença arterial coronariana obstrutiva. Além do mais, a casuística apresentada é tão grande quanto a maior até agora relatada, o que confere maior consistência aos achados aqui obtidos.

Assim, pacientes com IC crônica sistólica secundária à HAS apresentam como fatores de predição independentes de mortalidade a idade, a dimensão diastólica do ventrículo esquerdo e a não utilização de terapia com Betabloqueadores. O curso clínico desses pacientes parece ser benigno com o uso de terapia recomendada pelas diretrizes para o tratamento da IC sistólica.

5. CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

A idade, o diâmetro diastólico do VE e o não uso de agentes Betabloqueadores são fatores de predição independente de mortalidade geral em pacientes com IC sistólica secundária à HAS na era contemporânea.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2004;82 Supl IV:S1-14.
2. Elliott W. Management of hypertension in the very elderly patient. Hypertension 2004;44(6):800-4.
3. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. Stroke 2004;35(4):1024
4. Kaplan NM. Hypertension: prevalence, risk and effect of therapy. Ann Intern Med 1983;98(5 Pt 2):705-9.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289(19):2560-72.
6. Kannel WB, Wilson PWF. Cardiovascular risk factors and hypertension. In: Izzo JL, Black HR, editors. Hypertension primer. 3th ed. Dallas (TX): American Heart Association; 2003. p. 235-8.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hipertens 2006;13(4):260-312.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365(9455):217-23.

9. Chobanian AV. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357(8):789-96.
10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358(9294):1682-6.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 58 p.
12. Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Moraes RS, Fuchs FD. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2008;22(1):48-50.
13. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence awareness, treatment, and control of hypertension in United States, 1988–2000. *JAMA* 2003;290(2):199-206.
14. World Health Organization. Issues of communication and risk. *World Health Report 2002: from non-communicable diseases & mental health (NMH) communications*. Geneva: World Health Organization; 2002.
15. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.

16. Beaglehole R, editor. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva, World Health Organization, 2005.
17. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1867-72.
18. World Health Organization. Cardiovascular diseases. 2006; http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/.
19. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 2002;106(13):1602-5.
20. Dragger LF, Giorgi DMA. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: SOCESP. Manual Prático em cardiologia. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 105-123.
21. Schoen FJ. Os vasos sanguíneos. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Patologia: bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 537-81.
22. Boing AC, Boing AF. Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações de saúde. *Rev Bras Hipertens* 2007;14(2):84-88.
23. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press* 2001;10(5-6):288-98.

24. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275(20):1557-62.
25. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996;156(16):1789-96.
26. Bombig MTN, Póvoa R. Cardiopatia hipertensiva: aspectos epidemiológicos, prevalência e fator de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2008;15(2):75-80.
27. Nadruz W Jr, Franchini KG. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001;8(4):414-424.
28. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561-6. 29.
29. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102(4):470-9.
30. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure):

- developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-235.
31. Almeida GPL. Hipertrofia ventricular esquerda: implicações para a prática clínica. *Rev Bras Hipertens* 2006;13(4):315-317.
 32. Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia cardíaca. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8(1):63-75.
 33. Barreto ACP, Santello JL. Manual de Hipertensão: entre a evidência e a prática clínica. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.
 34. Pimenta E. Estímulos para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Bras Hipertens* 2008;15(2):66-70.
 35. Matos-Souza JR, Francini KG, Nadruz Jr W. Hipertrofia ventricular esquerda: o caminho para a insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hipertens* 2008;15(2):71-74.
 36. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2010;17(1):4-60.
 37. Isoyama S. Coronary vasculature in hypertrophy. In: Sheridan DJ, editor. *Left ventricular hypertrophy*. London: Churchill; 1998. p. 29-36.
 38. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):315-22.

39. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000;23 Supl 3:III6-10.
40. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):361-71.
41. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality disability, and contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
42. Brunner-La Rocca HP. Do we understand why the heart fails? *Eur Heart J* 2008;29(6):698-700.
43. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83(5):596-602.
44. Zaslavsky C, Gus I. Idoso. Doença Cardíaca e Comorbidades. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(6):635-9.
45. Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca (GEIC), Sociedade Brasileira de Cardiologia, editores. II Diretrizes para diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2002;9 Supl IV:1-30.
46. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-402.

47. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344-50.
48. Maestrea A, Gil V, Gallego J, García M, García de Burgos F, Martín-Hidalgo A. A Prediction clinical profile to distinguish between systolic and diastolic heart failure in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2009;20(3):313-8.
49. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22(8):623-6.
50. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics - 2007 update. Dallas (TX): American Heart Association; 2007.
51. Araújo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da Insuficiência Cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(5):422-427.
52. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* 2001;8(4):383-392.
53. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida, DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 Supl 1):3-70.
54. Barretto ACP. Fisiologia aplicada a clinica. *Hipertensão* 2000;3(4):133-138.

55. Bocchi EA, Ferreira SMA. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In: Serrano Jr. CV, Timermann A Stefanini E, editores. Tratado de Cardiologia - SOCESP. 2ª ed. Barueri (SP): Manole; 2009. p. 1029-1039.
56. Almeida DR, Diniz RVZ, Carvalho ACC. Benefícios potenciais dos novos agentes bloqueadores de sistemas neuro hormonais. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004;14(1):116-126.
57. Sanghi P, Uretsky BF, Schwarz ER. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. Eur Heart J 2005;26(6):538-43.
58. Peláez SV. Fisiopatología de la insuficiéncia cardíaca. In: Sociedade Colombiana de Cardiología - SCC, organizadores. Insuficiencia Cardíaca. 2010; <http://www.scc.org.co/libros/libro%20cardiologia/libro%20cardiologia/capitulo8.pdf> .
59. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. Pathophysiology. BMJ 2000;320(7228):167-70.
60. Fiorelli AI, Coelho HB, Oliveira Junior JL, Oliveira AS. A insuficiéncia cardíaca e transplante cardíaco. Rev Med (São Paulo) 2008;87(2):105-120.
61. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet 2005;366(9502):2005-11.

62. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-89.
63. Bonow RO, Bennett S, Casey DE Jr, Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA, et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With Chronic Heart Failure A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures) .Endorsed by the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):1144-78.
64. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guideline – Chronic heart failure Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. 2010; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50517/50517.pdf>.
65. Santos IS, Bittencourt MS. Insuficiência cardíaca. *Rev Med (São Paulo)* 2008;87(4):224-231.
66. Porto CC. Doenças do coração - prevenção e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 191-206.

67. Willenheimer R, van Heldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(116): 2426- 2435.
68. HO KK L, JL Pinsky, Kannel WB, Levy D .The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study . *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
69. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, Bruijine MC de, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22(15):1318-27.
70. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y , Tu J V. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1689-94.
71. Carvalho Frimm C, Soufen HN, Koike MK, Pereira VF, Cúri M. The long-term outcome of patients with hypertensive cardiomyopathy. *J Hum Hypertens* 2005;19(5):393-400.
72. Rassi S, Barretto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC. Sobrevida e Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Sistólica com Início Recente dos sintomas. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(4):309-313.

73. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004;68(5):427-34.
74. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72(9):672-6.
75. Herlitz J, Wikstrand J, Denny M, Fenster P, Heywood T, Masszi G, et al. Effects of metoprolol CR/XL on mortality and hospitalizations in patients with heart failure and history of hypertension. *J Card Fail* 2002;8(1):8-14.
76. Anguita Sánchez M, Rodríguez Esteban M, Ojeda Pineda S, Ruiz Ortiz M, Romo Peña E, Mesa Rubio D, et al. [Clinical Outcome and Reversibility of Systolic Dysfunction in Patients With Dilated Cardiomyopathy Due to Hypertension and Chronic Heart Failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(9):834-41. Spanish.
77. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. *N Engl J Med* 1972;287(16):781-7.
78. Szygufa-Jurkiewicz B, Owczarek A, Duszanska A, Sikora J, Leskston A, Pudlo R, et al. Long-term prognosis and risk factors for cardiac adverse events in patients with chronic systolic heart failure due to hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(5):280-8.
79. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients

- initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342(15):1077-84.
80. Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D. Heart Failure and Diabetes Mellitus: epidemiology and management of an alarming association. *J Card Fail* 2008;14(7):615-25.
81. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are B-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146(5):848-53.
82. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The Effect of Diabetes on Outcomes of Patients With Advanced Heart Failure in the BEST Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):914-22.
83. Vagt M, Strauer BE. Systolic Ventricular Dysfunction and heart failure due to coronary microangiopathy in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1995;76(13):48D-53D.
84. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979;44(5):999-1006.
85. Schwartzkopff H, Motz W, Bodo-Strauer E. Heart failure on the basis of hypertension. *Circulation* 1993;87 Supl 5:IV66-72.
86. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition to hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(2):506-14.