

**ELIAS CESAR HAUY MARUM**

**Avaliação da associação de variáveis cardíacas estruturais e  
funcionais com variáveis antropométricas, metabólicas e  
com rigidez arterial em hipertensos graves**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes

**São Paulo**

**2008**

**ELIAS CESAR HAUY MARUM**

**Avaliação da associação de variáveis cardíacas estruturais e  
funcionais com variáveis antropométricas, metabólicas e  
com rigidez arterial em hipertensos graves**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes

**São Paulo**

**2008**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marum, Elias Cesar Haury

Avaliação da associação de variáveis cardíacas estruturais e funcionais com variáveis antropométricas, metabólicas e com rigidez arterial em hipertensos graves / Elias Cesar Haury Marum. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Heno Ferreira Lopes.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Ecocardiografia 3.Triglicérides 4.Colesterol  
5.Glucose 6.Relação cintura-quadril 7.Índice de massa corpórea

USP/FM/SBD-183/08

## Dedicatória

*Dedico esta tese ao meu filho **Eduardo** com muito carinho.*

## Agradecimentos

*Ao Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes, exemplo de dedicação e competência, pela oportunidade de convívio, amizade, valiosa orientação, disponibilidade, apoio e conhecimento transmitido.*

*Ao Prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger, pela confiança depositada ao me receber na Unidade de Hipertensão do InCor e pela preciosa colaboração.*

*Ao Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, pela oportunidade do convívio e pela contribuição na realização da avaliação da rigidez arterial, por método por ele introduzido nessa instituição.*

*Ao Dr. Luciano Drager, pela colaboração na condução clínica dos pacientes desse estudo.*

*À Valeria Aparecida da Costa Hong, pela colaboração na avaliação da rigidez arterial.*

*À Silvia Regina Garrubbo, pela atenção e presteza que sempre demonstrou.*

*À Djanira Pereira, pela atenção e disponibilidade.*

*À enfermeira Sandra Teixeira, pela participação operacional.*

*À Julia Tizue Fukushima, pela análise estatística cuidadosa.*

*À Rosely Zenker, pela minuciosa revisão do texto.*

*Ao Dr. Pedro Graziosi, pela valiosa amizade, incentivo e colaboração.*

*Ao Dr. Henry Abensur, pela compreensão e apoio dispensados em diversos momentos desse período de Pós-Graduação.*

*À Dra Ana Claudia Soares, pela amizade, preciosa ajuda e incentivo.*

*Ao Dr. Manuel Horna, pela amizade, apoio e disponibilidade.*

Aos colegas **Maria do Socorro Oliveira, Alessandra Yoshida, Claudia Sugiuti, José Rafael Vieira Junior, Joseana Oliveira, Marcelo Amoedo, Valdirene Gonçalves dos Santos, Valéria Antunes, Viviane Veiga, Marcus Vinicius, Amilton Silva Junior e Marcelo Patrício**, pelo apoio e compreensão.

À amiga **Marcela Bergamini**, pelo carinho, incentivo e colaboração.

À amiga **Ceres Alves de Araújo**, pelo apoio, estímulo e carinho que sempre me dedicou.

À minha família:

Ao meu querido pai **Alfredo** (in memorian), hoje mais vivo do que nunca, pelo amor e pelo exemplo de simplicidade, de sabedoria e de força de um verdadeiro guerreiro.

À minha querida mãe **Suraya**, exemplo maior de vida dedicada a família, pela atenção, carinho e imenso amor que me ofereceu e me oferece até hoje .

Aos meus queridos irmãos, **Ricardo**, pela amizade, atenção, apoio e dedicação irrestritos e **Alfredo**, pelo apoio e amizade.

*“(...) Vós sois os arcos dos quais vossos filhos são arremessados como flechas vivas. O arqueiro mira o alvo na senda do infinito e vos estica com toda a sua força para que suas flechas se projetem, rápidas e para longe. Que vosso encurvamento na mão do arqueiro seja vossa alegria: Pois, assim como ele ama a flecha que voa, ama também o arco, que permanece estável”.*

Gibran Kahlil Gibran

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	
Lista de tabelas.....	
Lista de figuras.....	
Resumo.....	
Summary.....	
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objetivos.....	8
2. POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	9
2.1. População.....	10
2.2. Métodos.....	12
3. RESULTADOS.....	33
4. DISCUSSÃO.....	51
5. CONCLUSÕES.....	63
6. REFERÊNCIAS.....	66



## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

A	velocidade máxima da onda A do fluxo de enchimento ventricular esquerdo
A'LAT	velocidade telediastólica máxima da parede lateral do ventrículo esquerdo
A'SIV	velocidade telediastólica máxima do septo interventricular
AE	diâmetro sistólico final ântero-posterior do átrio esquerdo
AO	diâmetro telediastólico da raiz da aorta
AST	área de secção transversa da via de saída do ventrículo esquerdo
CA	Califórnia
CAPEPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
DBHA	Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial
DDVE	diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
$\Delta D$	fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo
Dr.	doutor
DSVE	diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
E	velocidade máxima da onda E do fluxo de enchimento ventricular esquerdo
E'LAT	velocidade protodiastólica máxima da parede lateral do ventrículo esquerdo
E'SIV	velocidade protodiastólica máxima do septo interventricular
ECG	eletrocardiograma de repouso
EDP	espessura diastólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo
EDS	espessura diastólica final do septo interventricular
ERP	espessura relativa da parede
ESPP	espessura sistólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo
<i>et al.</i>	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FC	freqüência cardíaca
FE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo

g	grama
g/%	grama por cento
g/m <sup>2</sup>	grama por metro quadrado
GENE-HY	GENotype end Events in Hypertension
IMC	índice de massa corpórea
IMVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
IPM	índice de performance miocárdica
Kg	quilograma
Kg/m <sup>2</sup>	quilograma por metro quadrado
m	metro
m/s	metro por segundo
mEq/L	miliequivalente por litro
mg/dL	miligrama por decilitro
mL	mililitro
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
MVE	massa do ventrículo esquerdo
PAS	pressão arterial sistólica
%	por cento
Prof.	professor
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TDE	tempo de desaceleração da onda E
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo
VE	ventrículo esquerdo
VOP	velocidade da onda de pulso
VS	volume sistólico
VSVE	via de saída do ventrículo esquerdo
VTI	integral tempo-velocidade do fluxo de via de saída do ventrículo esquerdo

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b>	Exemplo ilustrativo das curvas de Doppler tecidual obtido no septo interventricular (em nível do anel valvar mitral) a partir do corte apical 4-câmaras com seus componentes: velocidade sistólica máxima (S') e diastólicas máximas (E' e A').....	15
<b>Figura 2</b>	Exemplo ilustrativo da imagem do VE ao modo M, guiado pela imagem bidimensional ao corte paraesternal esquerdo eixo curto.....	16
<b>Figura 3</b>	Exemplo ilustrativo da imagem ao modo M, guiado pela imagem bidimensional ao corte paraesternal esquerdo eixo curto, da raiz da aorta e do átrio esquerdo.....	18
<b>Figura 4</b>	Curva de pressão – volume ventricular em indivíduos com e sem disfunção diastólica.....	21
<b>Figura 5</b>	Diagrama ilustrativo dos eventos hemodinâmicos durante o ciclo cardíaco.....	22
<b>Figura 6</b>	Exemplo ilustrativo das curvas de fluxo transvalvar mitral obtidas a partir do Doppler convencional pulsado para obtenção da E e da A.....	23
<b>Figura 7</b>	Exemplo ilustrativo da obtenção do TDE a partir da curva de fluxo transvalvar mitral.....	24
<b>Figura 8</b>	Exemplo ilustrativo da obtenção do TRIV utilizando-se o intervalo de tempo do fechamento da valva aórtica à abertura da valva mitral a partir de curvas de fluxo obtidas pelo Doppler convencional pulsado no corte apical 5-câmaras.....	25
<b>Figura 9</b>	Exemplo ilustrativo das curvas de Doppler tecidual do septo interventricular.....	27
<b>Figura 10</b>	Exemplo ilustrativo para obtenção do IPM.....	28
<b>Figura 11</b>	Esquema reproduzindo a técnica da medida da VOP aórtica...	30
<b>Figura 12</b>	Dispersão de triglicérides com dados estruturais cardíacos.....	39
<b>Figura 13</b>	Dispersão de triglicérides com dados funcionais cardíacos .....	40
<b>Figura 14</b>	Dispersão do HDL-colesterol com dado funcional cardíaco variável E .....	42
<b>Figura 15</b>	Dispersão da glicose com dado funcional cardíaco TDE .....	42
<b>Figura 16</b>	Dispersão do ácido úrico com dados estruturais cardíacos.....	43
<b>Figura 17</b>	Dispersão do ácido úrico com dado funcional cardíaco FE .....	44

## Lista de Figuras

<b>Figura 18</b>	Dispersão do LDL-colesterol com dados estruturais e funcionais cardíacos.....	45
<b>Figura 19</b>	Dispersão da circunferência de cintura com dados estruturais e funcionais cardíacos.....	46
<b>Figura 20</b>	Dispersão da VOP com dados funcionais cardíacos.....	47

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b>	Dados bioquímicos .....	35
<b>Tabela 2</b>	Dados ecocardiográficos estruturais.....	36
<b>Tabela 3</b>	Dados ecocardiográficos funcionais.....	37
<b>Tabela 4</b>	Dados ecocardiográficos funcionais.....	38

## Resumo

MARUM, E.C.H. **Avaliação da associação de variáveis cardíacas estruturais e funcionais com variáveis antropométricas, metabólicas e com rigidez arterial em hipertensos graves** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 75p.

A hipertensão arterial freqüentemente está associada com obesidade, alterações metabólicas e cardiovasculares. Embora haja estudos mostrando a correlação dessas alterações com alterações cardíacas estruturais e funcionais, não há dados nesse sentido em pacientes hipertensos graves. O objetivo desse estudo foi avaliar, em pacientes hipertensos graves, variáveis cardíacas estruturais e funcionais e se há associação entre elas e variáveis metabólicas, antropométricas e com a rigidez arterial. Foram avaliados 41 pacientes com hipertensão arterial grave recebendo o mesmo tipo de tratamento anti-hipertensivo durante 30 dias. O ecocardiograma foi usado para avaliar a estrutura e função do coração. A determinação da distensibilidade da aorta foi obtida pela velocidade de onda de pulso. Amostras de sangue venoso foram coletadas em jejum de 12 horas para a avaliação das variáveis bioquímicas. A circunferência de cintura foi obtida com fita métrica flexível de acordo com recomendações internacionais e nacional.

Foram realizadas correlações das variáveis ecocardiográficas com as bioquímicas, antropométricas e com a velocidade de onda de pulso. As variáveis bioquímicas que tiveram melhor correlação com dados estruturais e funcionais do coração foram o ácido úrico e triglicérides. O ácido úrico apresentou correlação positiva com massa, índice de massa, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, espessuras diastólicas do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo, diâmetro da raiz da aorta, e negativa com a variável funcional fração de ejeção. Triglicérides correlacionou-se com as espessuras diastólicas do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo, diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, diâmetro da raiz da aorta e do átrio esquerdo, massa e índice de massa do ventrículo esquerdo de forma positiva e velocidade protodiastólica máxima do fluxo mitral e sua razão com a velocidade telediastólica máxima de forma negativa. As correlações persistiram após correção para idade e índice de massa corpórea. A circunferência de cintura e a velocidade da onda de pulso apresentaram correlação com dados estruturais e funcionais do coração. Valores de glicose, HDL-colesterol e LDL-colesterol também foram associados com diferentes variáveis estruturais e

funcionais cardíacas. Foi realizado modelo de regressão linear múltipla que considerou como variáveis dependentes os parâmetros do ecocardiograma e como independentes, pressão arterial, os dados bioquímicos, a idade e o índice de massa corpórea. Triglicérides, ácido úrico e índice de massa corpórea tiveram o maior número de associações com as variáveis estruturais cardíacas. O HDL-colesterol e a pressão arterial sistólica mostraram o maior número de associações com as variáveis diastólicas. Outra análise multivariada selecionou idade, pressão arterial sistólica e velocidade da onda de pulso como variáveis independentes e essa última se associou somente com o tempo de relaxamento isovolumétrico. Em pacientes hipertensos graves, os níveis de triglicérides e do ácido úrico apresentaram boa correlação com dados estruturais e funcionais do coração. Glicose, HDL-colesterol e LDL-colesterol também tiveram correlação com dados estruturais e funcionais do coração, porém em menor intensidade. A circunferência de cintura apresentou correlação com alguns dados estruturais e funcionais do coração. A rigidez de grandes artérias teve forte correlação com a idade e com disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, independente do fator pressão arterial.

## Summary

MARUM, E.C.H. **Evaluation of the Association of Structural and Functional Cardiac Parameters with Anthropometric and Metabolic Variables, and with the Arterial Stiffness in Severe Hypertensive Patients.** [these]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 75p.

Hypertension is frequently associated with obesity, metabolic and cardiovascular abnormalities. Although there are studies correlating these alterations with cardiac structure and function alterations, there is no data regarding this issue in severe hypertensive patients. The aim of this study was to evaluate in severe hypertensive patients structural and functional cardiac variables, and whether there is an association between them and anthropometric, metabolic variables, and pulse wave velocity. Forty-one patients with severe hypertension were evaluated after 30 days taking the same anti-hypertensive medication. Cardiac evaluation was performed with the echocardiogram. Aortic distensibility was obtained by pulse wave velocity. Blood sample was drawn after 12-hours fasting for biochemistry variables. Waist circumference was measured with a flexible metric strip according to international and national recommendations. Correlation between echocardiographic parameters, biochemistry variables, waist circumference, and the pulse wave velocity were done. Uric acid and triglycerides showed better correlation with cardiac structural and functional parameters. Uric acid showed a positive correlation with left ventricle mass, left ventricle mass index, left ventricle diastolic diameter, left ventricle septal and posterior wall thickness, aortic root and a negative correlation with ejection fraction. Triglycerides showed a positive correlation between diastolic septal and posterior wall thickness, systolic and diastolic left ventricle diameters, aortic root and left atrium diameter, left ventricle mass and mass index, and also a negative correlation between peak velocity of early diastolic filling of mitral inflow and your ratio with the peak velocity of late diastolic filling. The correlation persisted after correction for age and body mass index. The waist circumference and the pulse wave velocity also showed correlation with cardiac structural and functional data. Glucose, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol values also were associated with myocardial structural and functional different parameters. In a linear regression multiple model, considering echocardiogram parameters as dependent variable and blood pressure, biochemistry data, age, and body mass index independent variables was done. Triglycerides, uric acid, and body mass index showed higher number of



association with cardiac structural parameters. HDL-cholesterol and systolic blood pressure showed greater number of association with diastolic variables. In another multivariate analyzes, age, blood pressure, and pulse wave velocity were selected as independent variables and the last one showed association with isovolumic relaxation time. In patients with severe hypertension, triglycerides levels and uric acid showed a good correlation with cardiac structural and functional parameters. Glucose, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol also showed correlation with cardiac structural and functional measures, however it was less strong. The waist circumference showed correlation with cardiac structural and functional parameters. The great arteries distensibility showed a strong correlation with age, and left ventricle diastolic dysfunction, independently of the blood pressure.

## 1. INTRODUÇÃO

---

A hipertensão arterial é altamente prevalente em praticamente todos os países do mundo. Nos Estados Unidos, a prevalência na população adulta é de aproximadamente 24%.<sup>1</sup> O estudo de Framingham classifica a hipertensão arterial como um dos fatores de risco de maior magnitude e, dessa maneira, essa condição responde por grande parte da morbidade e mortalidade cardiovasculares. No Brasil, estudos populacionais mostram uma prevalência de hipertensão que varia de 14 a 47,9%.<sup>2</sup> Do ponto de vista etiológico sabe-se que a hipertensão arterial é uma doença poligênica e multifatorial. Na fisiopatologia da hipertensão arterial participam os mecanismos neurogênicos, hormonais, substâncias vasoativas endoteliais, fatores ambientais e genéticos. Dentre os fatores ambientais merece destaque a ingestão aumentada de sal e a obesidade.

Dentre as possíveis conseqüências da hipertensão arterial para órgãos-alvo, encontram-se as alterações cardíacas. Essas alterações podem ser de caráter estrutural como remodelamento concêntrico ou hipertrofia do ventrículo esquerdo, mas também podem ocorrer alterações da função sistólica e/ou diastólica que resultam do estímulo pressórico “per se”.

Indivíduos com níveis elevados de pressão arterial mais comumente apresentam comorbidades como obesidade, intolerância à glicose, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento dos níveis séricos de ácido úrico, sendo a forma isolada da doença prevalente em menos de 20% dos casos.<sup>3</sup> Há muito já se sabe que a hipertensão tem uma importante associação com obesidade e alterações metabólicas, entretanto, mais recentemente, tem havido uma vasta discussão a respeito de um agrupamento de fatores de risco cardiovascular que caracteriza a síndrome metabólica.

A repercussão da hipertensão de forma isolada ou em associação com outros fatores de risco na função e estrutura do vaso está bem estabelecida. Também há estudos que avaliam as repercussões cardíacas das associações citadas, como o de Masugata *et al.*<sup>4</sup>, que compara a função cardíaca entre grupos de pacientes com e sem síndrome metabólica e demonstra que pacientes com síndrome metabólica apresentam piores variáveis de função diastólica (relação E/A e índice de performance miocárdica). Em outro estudo envolvendo pacientes com e sem síndrome metabólica, Chinali *et al.*<sup>5</sup> encontraram maiores alterações do ponto de vista funcional e estrutural cardíacas nos portadores da síndrome metabólica. Essas alterações estavam diretamente relacionadas com os níveis de pressão arterial, apontando assim a pressão arterial como um fator de maior impacto em termos de agressão cardíaca, entre os componentes do agrupamento que caracterizam a síndrome metabólica. Frequentemente a hipertensão arterial é acompanhada de alterações do metabolismo da

glicose. Sabe-se que pacientes hipertensos com intolerância à glicose, hiperinsulinemia ou diabéticos apresentam piores valores para variáveis estruturais ou funcionais cardíacas avaliadas pelo ecocardiograma. No que se refere a variáveis diastólicas, Nagano *et al.*<sup>6</sup>, em estudo com indivíduos hipertensos nunca tratados e não obesos, observaram no grupo com intolerância à glicose valores piores para a variável diastólica relação E/A. Ainda nesse sentido, Miyazato *et al.*<sup>7</sup> avaliaram uma população de não diabéticos, a maioria hipertensos tratados, e encontraram correlação de glicemia de jejum e níveis de hemoglobina glicada com variáveis cardíacas diastólicas.

Em relação aos triglicérides, De las Fuentes *et al.*<sup>8</sup> avaliaram uma população de 48% de hipertensos e observaram piores valores para variáveis de função diastólica para níveis mais elevados de triglicérides. Horio *et al.*<sup>9</sup>, avaliando 274 pacientes com diversos graus de hipertensão em uso de diferentes anti-hipertensivos, encontraram associação inversa do HDL-colesterol com a massa ventricular esquerda (MVE), relação E/A e tempo de desaceleração da onda E (TDE). Em estudos em pacientes hipertensos não tratados<sup>10, 11</sup> e em normotensos, Ferrara *et al.*<sup>12</sup> observaram a associação do HDL-colesterol com massa ventricular ou espessura relativa da parede (ERP) e com variáveis diastólicas. No estudo de Anan<sup>10, 11</sup> houve associação também de insulinemia, glicemia de jejum, níveis de triglicérides e ácido úrico com hipertrofia ventricular.

Níveis elevados de ácido úrico geralmente acompanham o agrupamento de outros fatores de risco cardiovascular como índice de massa corpórea (IMC), colesterol elevado e níveis elevados de pressão arterial. O estudo de Tavitl *et al.*<sup>13</sup> encontrou piores valores de variáveis diastólicas em hipertensos hiperuricêmicos quando comparados com grupo de hipertensos não hiperuricêmicos. Quanto à associação com variáveis estruturais cardíacas, a literatura é controversa.<sup>14-17</sup>

Como é de conhecimento e já referido anteriormente, níveis elevados de pressão arterial são acompanhados freqüentemente de obesidade. Nesse sentido outra variável a ser considerada em estudos envolvendo hipertensos é a circunferência de cintura, cujos valores têm sido utilizados para estratificar risco cardiovascular. Há estudos<sup>5, 18</sup> que demonstram associação dessa variável antropométrica com variáveis estruturais cardíacas.

O coração pode ser visto como um vaso diferenciado e pode sofrer, assim como o leito vascular sistêmico, a influência dos fatores mecânicos e também dos metabólicos. Dados da literatura nos mostram que, além do estímulo pressórico, outras variáveis podem contribuir para alterações cardíacas, sejam elas estruturais ou funcionais, e que a hipertensão em sua forma isolada é a exceção. Os estudos de que dispomos foram feitos em populações de hipertensos em diversos estágios, recebendo diferentes tipos de anti-hipertensivos ou nunca tratados ou de normotensos. Ainda não está claro o que cada variável metabólica, ou a antropométrica anteriormente

citada, são capazes de influenciar variáveis cardíacas no sentido de uma piora ainda maior dessas últimas.

Além das alterações metabólicas descritas acima, modificações das propriedades viscoelásticas das grandes artérias têm sido identificadas como importantes determinantes da hipertensão arterial e de suas repercussões cardíacas.<sup>19, 20</sup> As alterações das propriedades viscoelásticas das artérias, ou seja, a distensibilidade das artérias, sofrem a influência de uma série de fatores inerentes ao indivíduo (genética) e principalmente do meio ambiente.<sup>21</sup> A idade e a hipertensão são também dois importantes fatores determinantes da distensibilidade das artérias.<sup>22</sup>

A técnica da medida da velocidade da onda de pulso (VOP) tem sido utilizada para avaliar a rigidez arterial há alguns anos. A seguir discutiremos alguns aspectos importantes para melhor entendermos os princípios da VOP. O espectro de impedância aórtica expressa os principais fatores que se opõem à ejeção ventricular no início da aorta. Esse espectro é definido por três componentes: 1) A capacitância relacionada às propriedades viscoelásticas da parede da artéria diretamente proporcionais à rigidez da mesma; 2) A inércia que aumenta com a aceleração do sangue e inversamente proporcional à área de secção transversa da aorta; 3) E por último, a reflexão da onda de pulso. Na hipertensão ocorre o aumento da resistência arterial sistêmica, que traduz um aumento das forças elásticas (aumento da rigidez na artéria relacionada a alterações estruturais da parede) e um retorno precoce da onda de pulso refletida bem antes do final

da onda anterógrada. Há uma relação entre massa, geometria e função de bomba do ventrículo esquerdo e alterações da rigidez arterial expressas pela velocidade de onda de pulso, índice de amplificação da pressão sistólica ou pela razão entre pressão sistólica final e volume sistólico, avaliados por diferentes métodos não invasivos.<sup>19, 20</sup> Há estudos que relataram o impacto da rigidez arterial na estrutura ventricular esquerda<sup>23</sup> ou relacionaram rigidez arterial com função diastólica<sup>24, 25</sup> em pacientes hipertensos e normotensos.

Como foi salientado anteriormente, menos de 20% dos pacientes hipertensos evoluem com apenas o aumento das cifras pressóricas, e o restante deles apresenta a associação da hipertensão com comorbidades, tais como obesidade, intolerância à glicose, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento do ácido úrico.<sup>3</sup> Do total dos pacientes hipertensos, uma parcela considerável evolui para a forma grave da doença, freqüentemente associada a alterações metabólicas. Uma questão ainda sem resposta nesse sentido é se variáveis metabólicas nos pacientes hipertensos têm relação com a gravidade da hipertensão e com variáveis estruturais e funcionais dos vasos e coração. A maioria dos estudos na literatura, que abordaram pelo menos parte desse assunto, foram realizados em grande número de pacientes, incluindo pacientes normotensos e portadores de hipertensão leve/moderada. Dessa forma, a literatura carece de estudos com pacientes hipertensos graves, recebendo tratamento anti-hipertensivo padronizado, em relação à possível participação de variáveis metabólicas no maior comprometimento dos órgãos-alvo.



## 1.1. OBJETIVO

---

Avaliar em pacientes hipertensos graves atendidos no Ambulatório da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração se variáveis cardíacas estruturais e funcionais se associam com:

- 1) Variáveis metabólicas e antropométricas
- 2) A rigidez arterial

## **2. POPULAÇÃO E MÉTODOS**

---

## **2.1. POPULAÇÃO**

---

Foram avaliados 41 (quarenta e um) pacientes com hipertensão arterial grave, de ambos os sexos, de diferentes etnias, recebendo tratamento anti-hipertensivo padronizado durante um mês.

### **Critérios de inclusão:**

- (a) Hipertensão arterial estágio III (IV DBHA)
- (b) Creatinina até 2,0 mg/dL
- (c) Ausência de quadro clínico compatível com insuficiência cardíaca, insuficiência coronária obstrutiva, acidente vascular cerebral, insuficiência vascular periférica sintomática nos seis meses que antecederam o início do estudo
- (d) Comprometimento em fazer o seguimento proposto

(e) Ausência de patologias incapacitantes ou que limitassem a sobrevivência do paciente

**Seleção de voluntários:**

Os pacientes foram selecionados a partir da casuística de um projeto institucional da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor), denominado projeto GENE-HY (GENotype end Events in Hypertension). No projeto são estudados pacientes portadores de hipertensão arterial grave. Uma vez preenchidos os critérios de inclusão, os pacientes aceitaram participar do estudo, eles assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela comissão científica do Instituto do Coração e CAPEPesq (Hospital das Clínicas). Os quarenta e um pacientes que fizeram parte da casuística desse estudo receberam tratamento padronizado (hidroclorotiazida 25mg/dia e enalapril 20mg duas vezes ao dia) durante um mês.

---

## 2.2. MÉTODOS

---

Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais para dosagens bioquímicas, incluindo o perfil lipídico. Realizaram eletrocardiograma de repouso e ecocardiograma (avaliação da estrutura e função do coração). A circunferência de cintura foi medida de acordo com padrão previamente estabelecido. A rigidez arterial, através da velocidade de onda de pulso, também foi avaliada.

### **Dosagens bioquímicas:**

Amostras de sangue venoso foram coletadas após 12 horas de jejum para as dosagens bioquímicas (glicose, triglicérides, colesterol total e as frações LDL-colesterol, HDL-colesterol, ácido úrico, sódio, potássio, uréia, creatinina) e hemograma. O hemograma foi realizado por meio de analisador de hematologia automatizado XT-2000ii-XT-1800ii (Sysmex Corporation, Kobe, Japão). O sódio, potássio, glicose, triglicérides foram dosados pelo método de eletrodo seletivo (IMT-Dade Behring, Newark, EUA). O ácido úrico, uréia e creatinina foram dosados pela técnica da fotometria de absorção (método colorimétrico). O colesterol total e HDL-colesterol foram dosados pelo método colorimétrico enzimático e o LDL-colesterol foi calculado pela equação de Friedwald.

### **Circunferência de cintura**

A circunferência de cintura foi obtida com fita métrica flexível e o ponto definido para a medida foi entre o último arco costal e a crista elíaca antero-superior.

### **Eletrocardiograma**

O eletrocardiograma de repouso, de 12 derivações, foi realizado em aparelho modelo Page Writer 300i, 1770A (Philips,EUA) com registro em papel termosensível.

### **Exame ecocardiográfico**

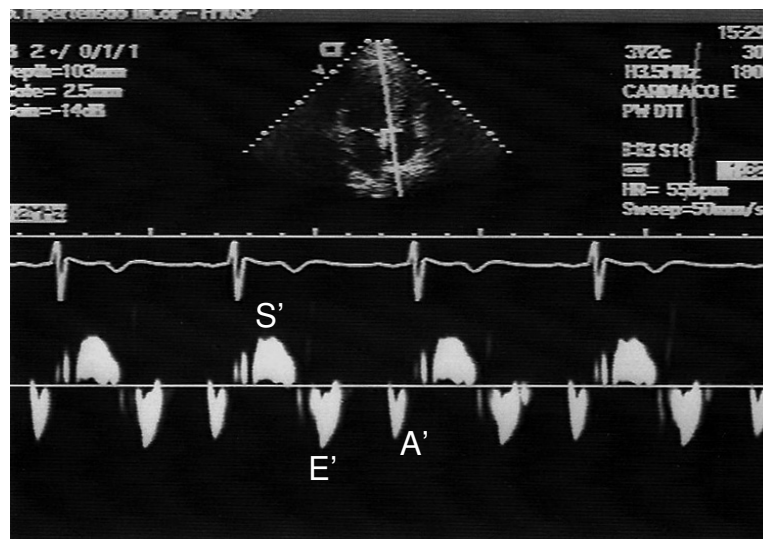
#### **Equipamento**

Foi utilizado aparelho Sequóia 512 (Acuson Computed Sonography, Mountain View, CA) com transdutor multifrequencial (3V2C) e recursos para obtenção das modalidades de ecocardiograma modo M, bidimensional, Doppler convencional pulsátil e contínuo, Doppler colorido e Doppler tecidual. As imagens obtidas foram armazenadas em disco óptico e posteriormente analisadas.

## Técnica

Os exames foram realizados com os pacientes em repouso na posição de decúbito lateral esquerdo e sendo monitorizados com uma derivação eletrocardiográfica contínua com registro simultâneo em monitor. Exame ecocardiográfico convencional completo foi realizado em todos os pacientes. Corretas orientações de planos para imagem no modo M, bidimensional e Doppler espectral pulsátil e contínuo foram verificadas seguindo procedimentos recomendados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>26-28</sup> Para obtenção das curvas do Doppler tecidual espectral pulsátil, foram seguidas as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e de Waggoner *et al.*<sup>28, 29</sup>. Essa modalidade de efeito Doppler do ultra-som foi descrita originalmente em 1989 por Isaz *et al.*,<sup>30</sup> vem ganhando importância crescente e sido usada em diversas situações clínicas. Fundamentalmente, o Doppler tecidual consiste na obtenção e interpretação dos sinais de Doppler de baixa frequência, baixa velocidade e alta amplitude geradas pela reflexão das ondas de ultra-som no tecido cardíaco, habitualmente eliminadas por filtros especiais de parede durante o exame convencional, quando o objetivo é a análise das velocidades do fluxo sanguíneo. Para realizar o Doppler tecidual é necessária a suspensão da ação de tais filtros e amplificação do sinal originário do miocárdio, obtido com ajuste do aparelho para captação de baixas velocidades e remoção de artefatos dos ruídos de fundo. Disto resultam curvas de velocidades do tecido miocárdico, com variação fásica durante o ciclo cardíaco na modalidade de Doppler tecidual espectral pulsátil. Há três tipos de fibras

miocárdicas: longitudinais, radiais e circunferenciais, sendo o relaxamento miocárdico o resultado bem coordenado do movimento dessas fibras. Se observado a partir do corte apical de 4-câmaras, com o relaxamento miocárdico o ventrículo esquerdo se alonga e se expande lateralmente. A amostra de volume do Doppler pulsátil (2,5mm) é posicionada à parede miocárdica do ventrículo próximo ao anel átrio ventricular (vide figura 1) guiada pela imagem bidimensional do corte apical 4-câmaras, onde se obtêm as curvas de Doppler tecidual que ocorrem durante o deslocamento longitudinal das estruturas miocárdicas.



**Figura 1.** Exemplo das curvas das velocidades teciduais do ventrículo esquerdo.

Exemplo ilustrativo das curvas de Doppler tecidual obtido no septo interventricular (em nível do anel valvar mitral) a partir do corte apical 4-câmaras com seus componentes: velocidade sistólica máxima (S') e diastólicas máximas (E' e A').





A partir da imagem do VE obtida pelo modo M, guiada pela imagem bidimensional, as seguintes variáveis foram obtidas e avaliadas:

- \* espessura diastólica final do septo (EDS)
- \* diâmetro diastólico final do VE (DDVE)
- \* espessura diastólica final da parede posterior (EDP)
- \* diâmetro sistólico do VE (DSVE)
- \* espessura sistólica da parede posterior (ESPP)

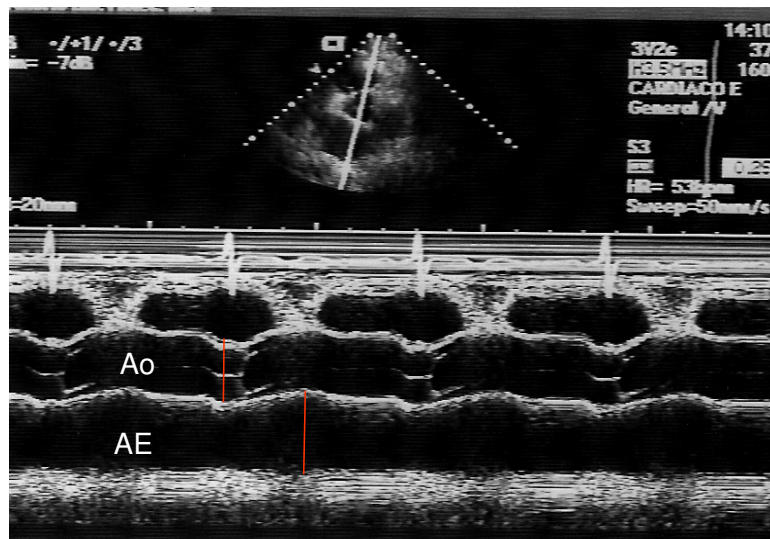
A partir desses dados outras variáveis foram obtidas utilizando-se de fórmulas:

- \* massa do ventrículo esquerdo (MVE) – a partir de fórmula validada<sup>31</sup> que incorpora o DDVE, EDS e EDP, medidos conforme a convenção Penn que não considera o endocárdio como fazendo parte da EDS e da EDP.

$$MVE = 1.04 [(DDVE + EDS + EDP)^3 - (DDVE)^3] - 13.6 \text{ g}$$

- \* índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) – indexação pela área de superfície corpórea, que por sua vez foi obtida de acordo com Du Bois, 1916.<sup>32</sup>
- \* espessura relativa da parede – a partir da soma da EDP com EDS dividido pela DDVE e que traduz a geometria do VE.

A avaliação estrutural compreendeu, ainda, medidas da raiz da aorta (Ao) e do átrio esquerdo (AE), como ilustra a figura 3.



**Figura 3.** Modo M – Medida do AE e da raiz da aorta

A partir da imagem obtida pelo modo M guiada pela imagem bidimensional, as seguintes variáveis foram obtidas:

- \* diâmetro telediastólico da raiz da aorta (AO)
- \* diâmetro sistólico final ântero-posterior do átrio esquerdo (AE)

### **Dados ecocardiográficos – Avaliação funcional (sístole)**

A seguir, serão mencionados os principais índices que servem como parâmetro para avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo:

\* fração de encurtamento sistólico ( $\Delta D$ ) – calculada a partir da relação entre os diâmetros finais do ventrículo esquerdo e que representa a variação da cavidade do VE com a sístole:

$$(DDVE - DSVE) / DDVE$$

\* fração de ejeção (FE) – calculada a partir da relação entre os volumes finais do ventrículo esquerdo utilizando-se o método de Cubo<sup>33</sup> e conforme padronizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>26</sup>, e que representa o percentual de volume ejetado na sístole em relação à diástole: (volume diastólico final do VE – volume sistólico final do VE) / volume diastólico final do VE.

\* volume sistólico (VS) – calculado a partir de fórmula que incorpora o raio da via de saída do VE obtido a partir do corte paraesternal esquerdo eixo longo ao bidimensional e da integral de tempo e velocidade obtida a partir da curva de fluxo ao Doppler pulsado na via de saída do VE.<sup>34</sup> O fluxo através de um orifício fixo é igual ao produto da área da secção transversa do orifício com a velocidade do fluxo, fórmula que é usada em todos cálculos hemodinâmicos de fluxo. Sendo a via de saída do VE (VSVE) o local escolhido para o cálculo e assumindo que sua área de secção transversa (AST) seja a área de um círculo, essa é calculada por  $\pi r^2$ , onde r é o raio da VSVE, obtido pela imagem bidimensional ao corte paraesternal eixo longo. Como a velocidade de fluxo varia durante a ejeção em um sistema pulsátil, como é o sistema cardiovascular, as velocidades

individuais do espectro do Doppler são integradas para medir o volume total de fluxo durante um dado período ejetivo. A soma das velocidades é chamada de integral tempo-velocidade (VTI). Com o registro da curva de fluxo ao Doppler pulsado na VSVE, essa soma é fornecida automaticamente pelo aparelho de ecocardiograma. Com a determinação do VTI, o volume sistólico é calculado pelo produto do mesmo pela AST.

$$VS = AST \times VTI$$

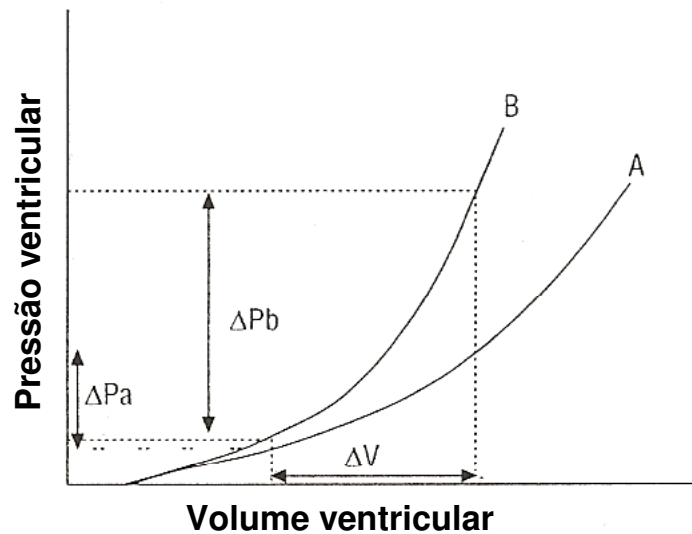
\* estresse sistólico final meridional do ventrículo esquerdo: calculado a partir da dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo, da espessura do septo e da parede posterior no final da sístole obtidas ao ecocardiograma modo M, conforme descrito anteriormente, e da pressão arterial sistólica (PAS) obtida de forma não invasiva no momento do exame.<sup>35</sup> Trata-se de um índice quantitativo da pós-carga estimado de forma não invasiva pela fórmula:

$$\text{Estresse} = 0,334 \times (\text{PAS}) \times (\text{DSVE}) / \text{ESP} \times [1 + (\text{ESP} / \text{DSVE})]$$

### **Dados ecocardiográficos – Avaliação funcional (diástole)**

A diástole normal permite um enchimento ventricular esquerdo apropriado sem que haja uma elevação anormal das pressões diastólicas. Quando comparamos a curva de pressão – volume ventricular entre

indivíduos com e sem disfunção diastólica, observamos que os primeiros têm a curva desviada para cima e para esquerda, o que significa que para o mesmo aumento de volume ventricular há um maior aumento da pressão.

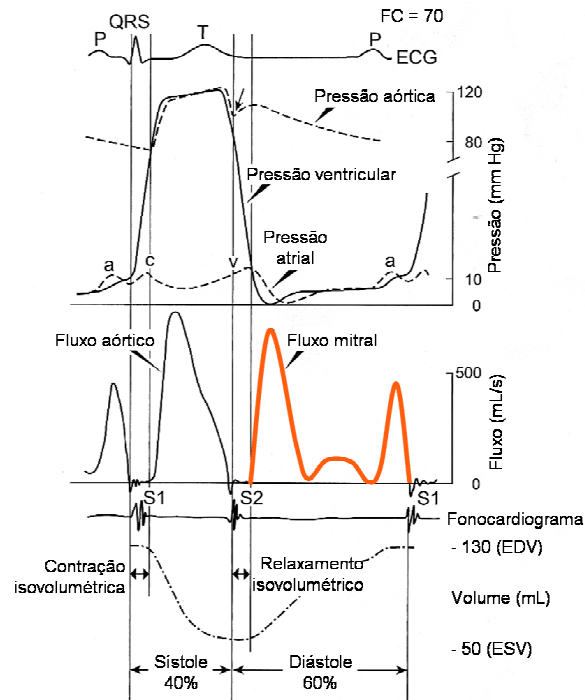


Interpretação: (A) curva em indivíduo com diástole normal; (B) curva em indivíduo com alteração diastólica. Para um mesmo aumento do volume ventricular ( $\Delta V$ ), o aumento na pressão ( $\Delta P$ ) é maior no indivíduo com alteração diastólica.

**Figura 4.** Curva volume - pressão do VE

Em situação normal, a maior parte do enchimento ventricular esquerdo ocorre na fase inicial da diástole (enchimento rápido) decorrente do relaxamento miocárdico ativo. Como resultado do rápido enchimento, a pressão ventricular aumenta e momentaneamente excede a pressão atrial e essa perda de força de direção positiva resulta em desaceleração do fluxo mitral. Um gradiente de pressão positiva transmitral é criado novamente, pela contração atrial responsável pela menor parte do enchimento

ventricular. A figura 5, abaixo, pode nos auxiliar para melhor compreensão do que foi descrito.

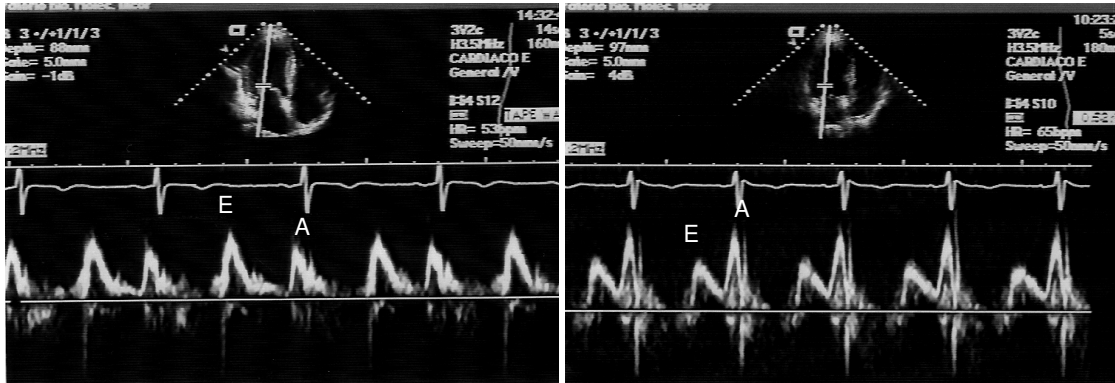


**Figura 5.** Eventos hemodinâmicos e enchimento ventricular esquerdo.

A figura 5 é um diagrama ilustrativo dos eventos hemodinâmicos durante o ciclo cardíaco. A parte de cima mostra o diagrama das pressões intracardíacas, no meio o fluxo da via de saída aórtica e transvalvar mitral (em destaque) e embaixo alterações volumétricas do VE.

As mudanças no gradiente de pressão transmitral são demonstradas de forma acurada pelas velocidades do Doppler transvalvar mitral, que refletem a relação de pressão entre o AE e o VE durante a diástole,

conforme ilustra a figura 6. A amostra de volume do Doppler (5mm) é posicionada em nível da borda livre dos folhetos da valva mitral a partir do corte apical 4-câmaras.



**Figura 6.** Curvas de fluxo transvalvar mitral obtidas a partir do Doppler convencional pulsado.

Na ilustração acima pode-se observar à esquerda o padrão de enchimento ventricular normal ( $E > A$ ), à direita padrão de alteração do relaxamento ventricular esquerdo ( $E < A$ ).

(E) = velocidade máxima da onda E

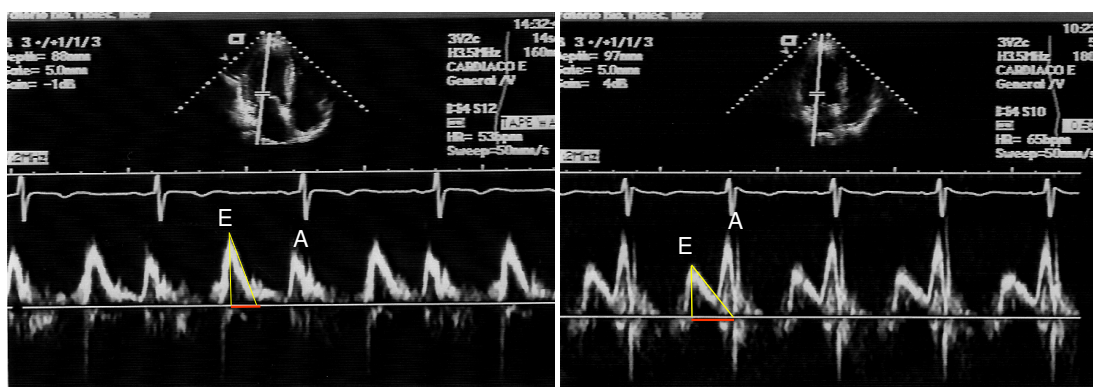
(A) = velocidade máxima da onda A



Variáveis usadas para avaliação da função diastólica obtidas pelo Doppler espectral pulsátil convencional:

- \* velocidade máxima da onda E (E)
- \* velocidade máxima da onda A (A)
- \* relação entre E e A (E/A)
- \* tempo de desaceleração da onda E (TDE)
- \* tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV)

A forma de se obter as variáveis E e A já foi descrita e ilustrada anteriormente. A forma de obter o TDE e o TRIV no ecocardiograma será descrita a seguir. O TDE reflete o intervalo de tempo entre a E e uma linha traçada a partir da velocidade máxima, margeando a desaceleração dessa onda, que extrapola até a linha de base, como mostra a ilustração abaixo.

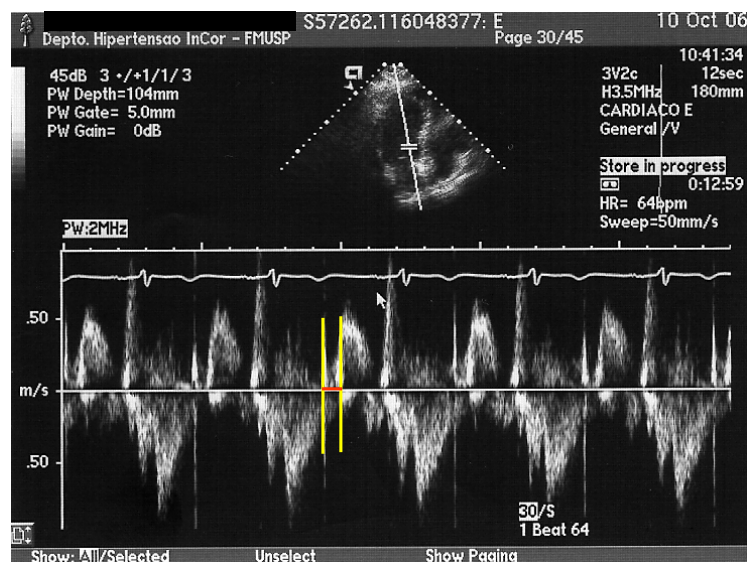


**Figura 7.** Curvas de fluxo transvalvar mitral obtidas a partir do Doppler convencional pulsado.

Esse é um exemplo para ilustrar a forma de obter o TDE a partir da curva de fluxo transvalvar mitral. À direita, o tempo de desaceleração é

maior no padrão de alteração do relaxamento ventricular esquerdo quando comparado com padrão de enchimento ventricular normal, à esquerda

O TRIV é o intervalo de tempo que vai do fechamento da valva aórtica à abertura da valva mitral obtido a partir do Doppler convencional no corte apical 5-câmaras (obtido com pequena angulação anterior do transdutor a partir do corte apical 4-câmaras) para acessar a via de saída do VE e dessa forma posicionar a amostra de volume (5 mm) na via de saída e próxima ao folheto anterior da valva mitral em local intermediário entre o fluxo de entrada e saída para registro das duas velocidades.



**Figura 8.** Curvas de fluxo obtidas a partir do Doppler convencional pulsado no corte apical 5-câmaras para obtenção do TRIV.

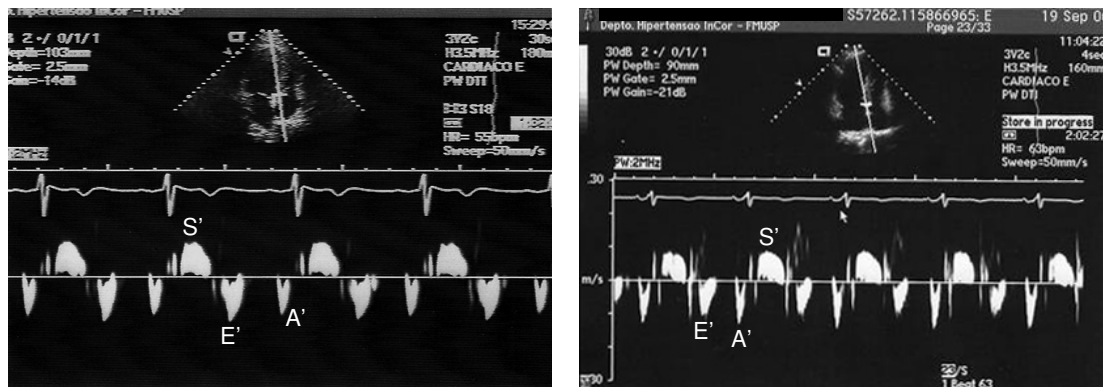
A pequena linha vermelha é um exemplo ilustrativo da obtenção do TRIV, utilizando-se o intervalo de tempo do fechamento da valva aórtica à

abertura da valva mitral a partir de curvas de fluxo obtidas pelo Doppler convencional pulsado no corte apical 5-câmaras.

Variáveis usadas para a avaliação da função diastólica obtidas pelo Doppler tecidual espectral pulsátil:

- \* velocidade protodiastólica máxima do septo interventricular (E' SIV)
- \* velocidade telediastólica máxima do septo interventricular (A' SIV)
- \* relação entre velocidades das ondas E' SIV e A' SIV (E'/A' SIV)
- \* velocidade protodiastólica máxima da parede lateral (E' LAT)
- \* velocidade telediastólica máxima da parede lateral (A' LAT)
- \* relação entre velocidades das ondas E' LAT e A' LAT (E'/A' LAT)

O Doppler tecidual espectral pulsátil aplica o mesmo princípio físico empregado para análise de fluxo sanguíneo ao Doppler convencional. É obtido a partir de comando no aparelho que realiza os ajustes eletrônicos necessários no processamento do sinal de Doppler para a obtenção das curvas de velocidade do tecido miocárdico, tendo sido utilizado no septo e na parede lateral, em nível do anel mitral, para obter a velocidade protodiastólica máxima do septo interventricular, a velocidade telediastólica máxima do septo interventricular, a relação entre E' SIV e A' SIV, a velocidade protodiastólica máxima da parede lateral, a velocidade telediastólica máxima da parede lateral e a relação entre E' LAT e A' LAT. Para a avaliação da função diastólica foi calculada, ainda, a relação entre E e E' LAT e entre E e E' SIV.



**Figura 9.** Exemplos das curvas das velocidades teciduais do VE

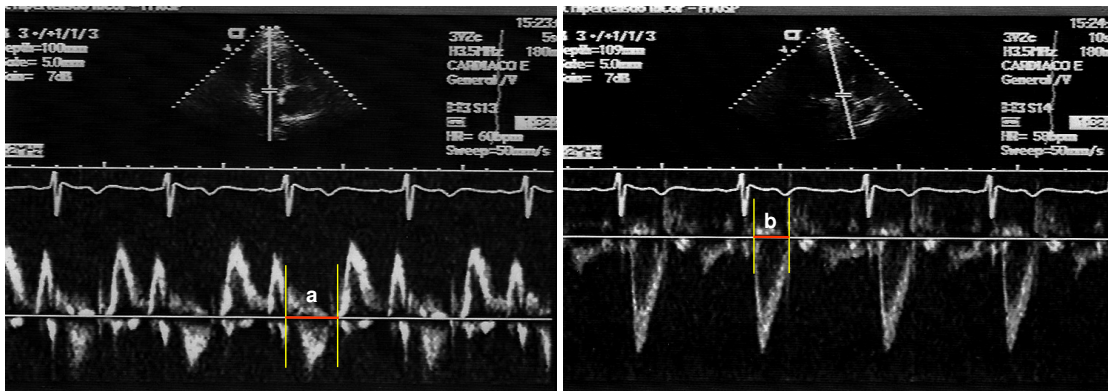
A figura acima é um exemplo ilustrativo das curvas de Doppler tecidual do septo interventricular; à esquerda padrão normal ( $E' > A'$ ) e à direita padrão de alteração diastólica ( $E' < A'$ );  $E'$  = velocidade protodiastólica máxima;  $A'$  = velocidade telediastólica máxima.

### **Dados ecocardiográficos – Avaliação funcional (sisto-diastólica)**

Através do Doppler convencional é possível fazer avaliação da função sisto-diastólica do VE por um índice que reflete o desempenho ventricular global. A seguir será descrita a forma de se obter o índice de performance miocárdica (IPM).

Esse índice incorpora intervalos de tempo diastólicos e sistólicos e é resultado da divisão do tempo isovolumétrico (tempo de relaxamento mais

tempo de contração isovolumétricos) pelo tempo de ejeção, obtido a partir das curvas do Doppler transvalvar mitral e da via de saída do VE, como mostra a ilustração na figura 10. Para acessar a via de saída do VE, o transdutor é angulado anteriormente a partir do corte apical 4-câmaras.



**Figura 10.** Cálculo do índice de performance miocárdica.

A figura acima é um exemplo ilustrativo para obtenção do IPM. À esquerda, pode-se observar as curvas do fluxo transvalvar mitral, à direita a curva do fluxo de via de saída do VE, obtidos a partir do Doppler convencional pulsado. Nesse caso, o **a** é igual ao intervalo de tempo do final ao início do fluxo da valva mitral e é igual à soma do tempo de contração isovolumétrica, tempo de ejeção e tempo de relaxamento isovolumétrico. O **b** é igual ao intervalo de tempo de ejeção da curva de velocidade do fluxo da via de saída do VE. Conseqüentemente, o  $IPM = (a-b) / b$ .

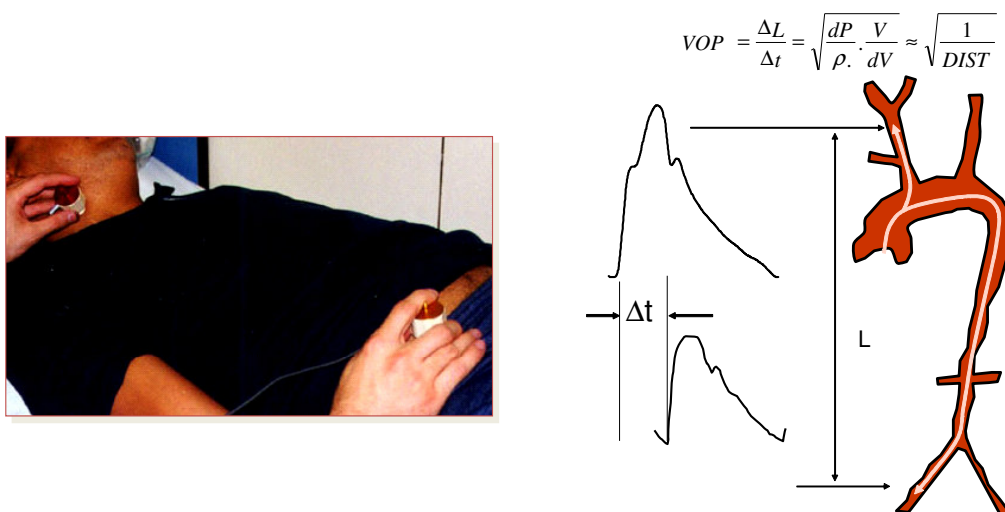
A disfunção sistólica acarreta prolongamento do período de pré-ejeção (tempo de contração isovolumétrica) e encurtamento do tempo de ejeção. Tanto a disfunção sistólica quanto a diastólica acarretam

anormalidade no relaxamento miocárdico, que prolonga o tempo de relaxamento isovolumétrico, ou seja, elas interferem no índice de performance do miocárdio anteriormente descrito.

Uma amostra de pacientes foi avaliada por mais de um observador para a análise da variabilidade interobservador.

### **Determinação da distensibilidade da aorta pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP).**

A medida da VOP é realizada a partir da base da onda de pulso obtida por captadores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial e calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo em que o sangue percorreu a distância entre esses dois pontos. A medida automática foi realizada pelo aparelho Complior<sup>®</sup> (Sarce, Gonesse), já validado em outro estudo<sup>36</sup>. A VOP foi avaliada no trajeto carótido-femoral. Por esse método, cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador e o aparelho determina, pela tangente da curva da fase ascendente inicial da onda de pulso, o início da onda nos dois locais. A velocidade de onda de pulso é deduzida em função da distância medida (Figura 11). Para obter o valor da velocidade de onda de pulso, foram selecionadas pelo menos 10 curvas para análise.



**Figura 11.** Esquema reproduzindo a técnica da medida da VOP aórtica. Na ilustração o posicionamento dos sensores mecanográficos nas artérias carótida e femoral. Na figura à direita, a fórmula baseada na equação de Moertweg em que VOP está inversamente relacionada com distensibilidade, e a imagem das curvas de onda de pulso captadas nas artérias carótida e femoral.

### Seqüência experimental:

- 1) Os pacientes que fizeram parte do estudo foram triados a partir de uma amostra de pacientes que participam de um estudo da Unidade de Hipertensão (Projeto GENE-HY)
- 2) Fazem parte do projeto GENE-HY pacientes hipertensos graves
- 3) De acordo com o projeto, os pacientes são triados a partir do ambulatório de hipertensão e uma vez que eles preenchem os critérios

de inclusão recebem receita padronizada (hidroclorotiazida 25 mg e enalapril 40 mg/dia).

Os pacientes realizaram exames laboratoriais, eletrocardiograma de repouso (ECG), ecoDopplercardiograma e estudo de rigidez arterial (VOP) após um mês recebendo medicação terapêutica anti-hipertensiva padronizada.

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

O coeficiente de correlação ( $r$ ) entre dados bioquímicos, antropométricos e da VOP e parâmetros do ecocardiograma foi feito pelo método de Pearson.

Considerou-se como variável dependente os parâmetros do ecocardiograma no ajuste de modelos de regressão linear múltipla com procedimento por etapas para seleção de variáveis. As seguintes variáveis foram consideradas independentes: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, glicose, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, ácido úrico, idade e índice de massa corpórea. Foram analisados os resíduos de todos os modelos e estes foram considerados com distribuição normal. Para cada modelo, apresentaram-se os parâmetros estimados, erro padrão, nível descritivo de probabilidade ( $p$ ) e coeficiente de explicação ( $R^2$ ).<sup>37</sup>



A variabilidade interobservador foi avaliada pelo teste t de Student pareado.

O programa SPSS (SPSS, Chicago, IL) foi usado para a análise estatística e os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes.

### **3. RESULTADOS**

---

Foram avaliados 41 (quarenta e um) pacientes com hipertensão arterial grave (idade média  $53,5 \pm 8,7$  anos; 27 não brancos, 14 brancos; 19 do sexo masculino e 22 do sexo feminino; média de peso  $76,0 \pm 12,4$  kg; altura  $1,61 \pm 0,7$  m; índice de massa corpórea =  $29,4 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>; circunferência de cintura =  $96,7 \pm 11,2$  cm; PAS =  $184 \pm 40,0$  e PAD =  $115 \pm 15,9$  mmHg). A pressão arterial usada para cálculos relacionados ao ecocardiograma foi a do dia do exame (PAS =  $170 \pm 30,8$  e PAD =  $107 \pm 19,9$  mmHg). A média da VOP para a população foi de  $11,9 \pm 2,2$  m/s.

Em relação aos medicamentos, nove estavam em uso de estatina e ácido acetil salicílico (AAS), sete faziam uso de metformina, três faziam uso de sertralina, dois usavam levotiroxina, um fazia uso de glibenclamida. Do total, 21 pacientes faziam uso apenas da medicação anti-hipertensiva.

Os dados referentes às dosagens bioquímicas dos pacientes são mostrados na tabela 1.

**TABELA 1** - Dados Bioquímicos (n=41)

<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>
Colesterol total (mg/dL)	220,4	33,1
LDL-colesterol (mg/dL)	141,8	33,5
Hemoglobina (g%)	14,2	2,0
Hematócrito (%)	38,6	4,0
HDL-colesterol (mg/dL)	47,0	12,5
Triglicérides (mg/dL)	156,2	99,5
Glicose (mg/dL)	108,8	30,5
Ácido Úrico (mg/dL)	6,1	2,2
Sódio (mEq/L)	139,3	3,8
Potássio (mEq/L)	3,9	0,5
Creatinina (mg/dL)	0,94	0,31

Os dados estão expressos em média e desvio padrão (DP);

### Dados estruturais e funcionais do ecocardiograma de todo o grupo

Os dados dos pacientes referentes às variáveis estruturais avaliadas pelo ecocardiograma e encontram-se na tabela 2.

**TABELA 2** - Dados ecocardiográficos estruturais

Variável	Média e DP	VN	
EDS (mm)	10,9 ± 1,9	6,0-10,0*	6,0-9,0**
EDP (mm)	10,4 ± 2,0	6,0-10,0*	6,0-9,0**
ERP	0,45 ± 0,08	≤0,44	
DSVE (mm)	27,7 ± 4,5	21,0-40,0	
DDVE (mm)	47,5 ± 4,9	35,0-60,0	
MVE (g)	220,5 ± 79,3	155,0 ± 50,0	
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	121,2 ± 36,8	< 134,0*	< 110,0**
AO (mm)	33,3 ± 4,1	22,0-36,0	
AE (mm)	39,6 ± 4,7	< 40,0*	< 38,0**

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão (DP). VN = valores normais (\* para sexo masculino e \*\* para sexo feminino)

Na tabela 3 encontram-se os dados ecocardiográficos de função sistólica e de função diastólica, avaliados pelo Doppler espectral pulsátil convencional, de todo o grupo.

**TABELA 3** - Dados ecocardiográficos funcionais

Variável	Média e DP	VN
FE (%)	78,3 ± 5,4	> 59,0 ± 0,06
Volume sistólico (mL)	70,2 ± 14,0	70,0
Estresse sistólico (10 <sup>3</sup> dina/cm <sup>2</sup> )	58,6 ± 17,4	64,8 ± 19,5
IPM	0,42 ± 0,13	0,50 ± 0,13
E (cm/s)	70,0 ± 15,3	62,0 ± 14,0
A (cm/s)	81,3 ± 17,0	52,0 ± 14,0
Relação E/A	0,90 ± 0,29	1-2
TDE (ms)	240,0 ± 50,8	150,0-200,0
TRIV (ms)	116,8 ± 19,6	50,0-100,0

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão (DP). VN = valores normais.

Na tabela 4 encontram-se os dados ecocardiográficos de função diastólica, de todo o grupo, avaliados pelo Doppler tecidual espectral pulsátil.

**TABELA 4 - Dados ecocardiográficos funcionais**

<b>Variável</b>	<b>Média e DP</b>	<b>VN</b>
E' SIV (cm/s)	10,4 ± 2,3	10,0 ± 1,3
A' SIV (cm/s)	13,5 ± 2,1	9,5 ± 1,5
E'/A' SIV	0,79 ± 0,21	1,0-2,0
E/E' SIV	6,92 ± 1,84	< 7,0
E' LAT (cm/s)	12,6 ± 2,4	12,0 ± 2,8
A' LAT (cm/s)	14,4 ± 2,7	8,4 ± 2,4
E'/A' LAT	0,90 ± 0,24	1,0-2,0
E/E' LAT	5,71 ± 1,4	< 5,45

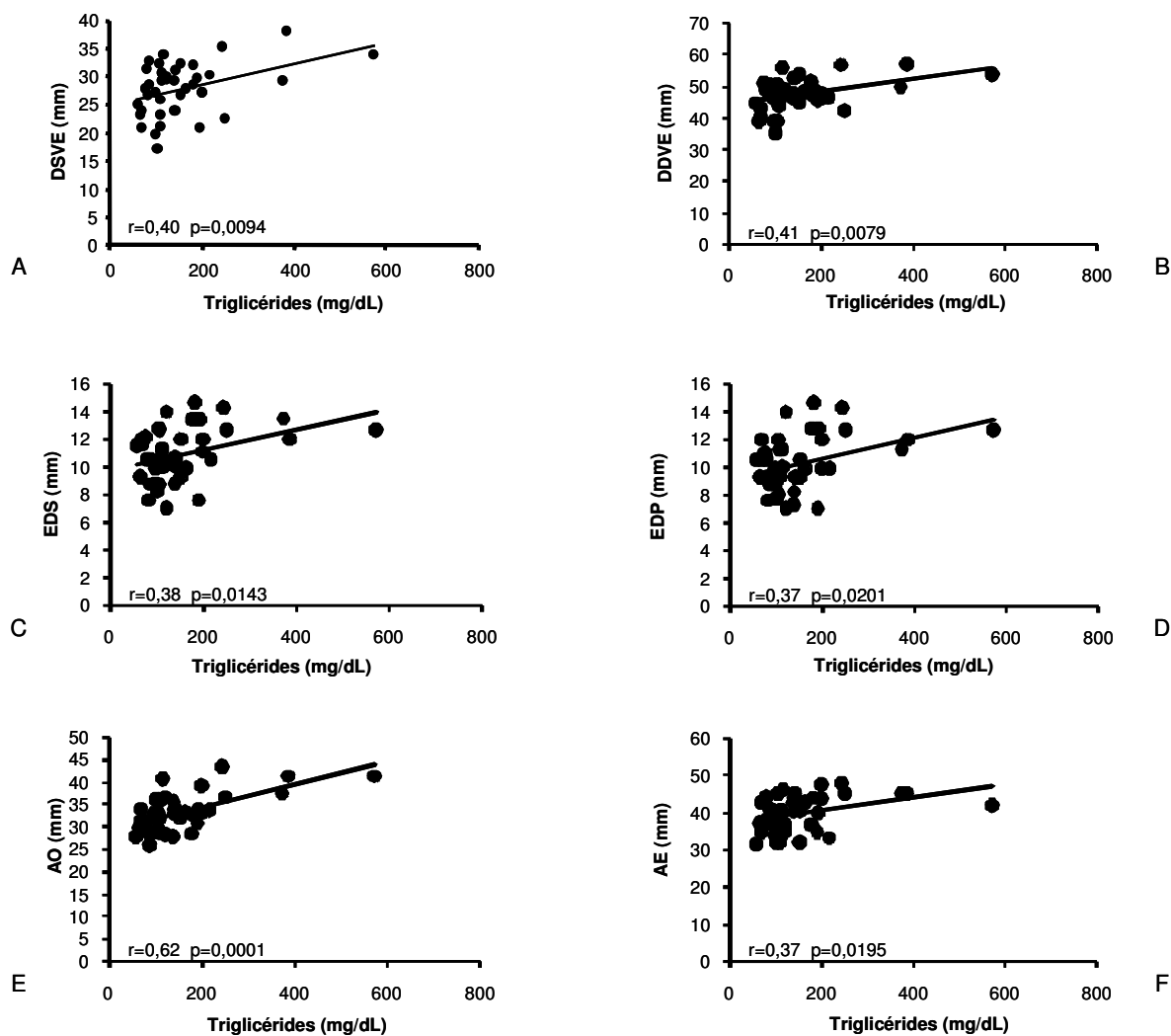
Os dados estão expressos em média ± desvio padrão (DP). VN = valores normais.<sup>31, 35, 38-47</sup>

Do ponto de vista estrutural, 65,9% dos pacientes apresentavam remodelamento concêntrico (espessura relativa da parede maior ou igual a 0,44) ou hipertrofia ventricular esquerda (IMVE acima de 110 g/m<sup>2</sup> para mulheres e 134 g/m<sup>2</sup> para homens) ao ecocardiograma. No ECG 34,1% dos pacientes apresentavam critérios para sobrecarga ventricular esquerda (Sokolow-Lyon).

Na avaliação da variabilidade interobservador das variáveis ecocardiográficas obtidas pelo modo-M, Doppler convencional e Doppler tissular, realizada pelo teste t de Student pareado, o p foi > 0,05.

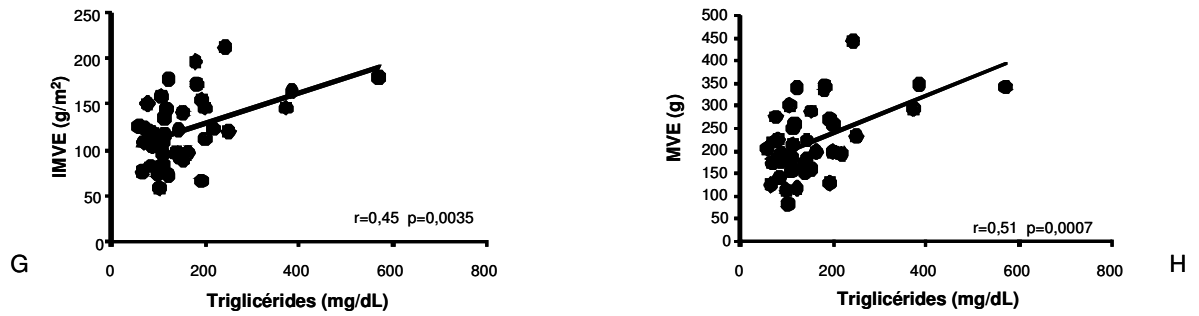
**Correlações entre dados bioquímicos, circunferência de cintura e a VOP com dados estruturais e funcionais do ecocardiograma**

Na correlação dos triglicérides com dados estruturais avaliados pelo ecocardiograma, foi encontrada uma correlação positiva com o DSVE, DDVE, EDS, EDP, diâmetro da raiz da aorta, átrio esquerdo, com o índice de massa e massa do VE (figura 12).



**Figura 12.** Dispersão dos valores de triglicérides com dados estruturais cardíacos.



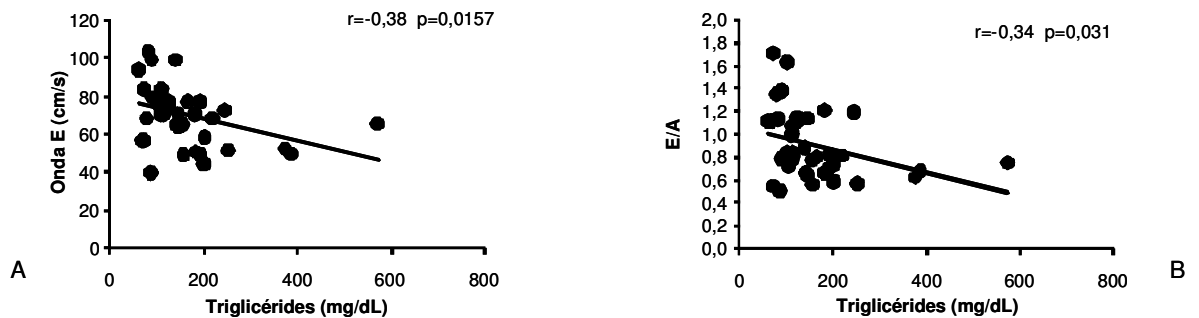


$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $p$  = significância estatística.

continuação

**Figura 12.** Dispersão dos valores de triglicérides com dados estruturais cardíacos.

Em relação aos dados de função diastólica: A, E, relação E/A e TRIV, houve correlação negativa dos triglicérides com a variável E e com a relação E/A (figura 13). Quanto ao TRIV, o  $r$  foi igual a 0,31 e o  $p$  de 0,052.



$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $p$  = significância estatística.

**Figura 13.** Dispersão dos valores de triglicérides com dados funcionais cardíacos.

A correlação positiva dos triglicérides com os dados estruturais avaliados pelo ecocardiograma persistiu após ter sido corrigida para a

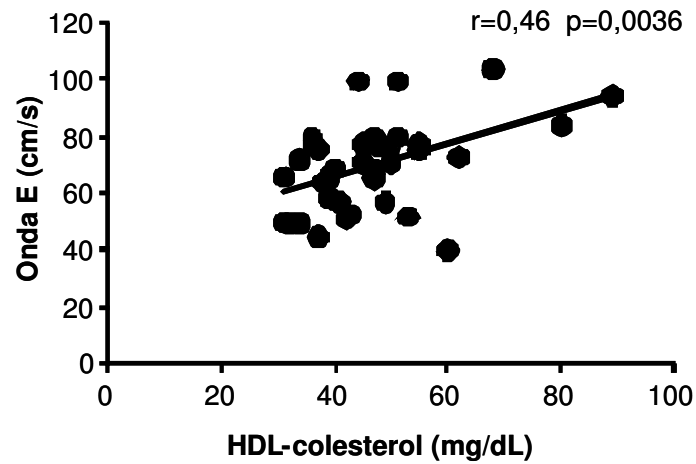
idade: DSVE ( $r=0,40$ ,  $p=0,0011$ ), DDVE ( $r=0,40$ ,  $p=0,009$ ), EDS ( $r=0,45$ ,  $p=0,004$ ), EDP ( $r=0,43$ ,  $p=0,007$ ), diâmetro da raiz da aorta ( $r=0,61$ ,  $p=0,001$ ), átrio esquerdo ( $r=0,035$ ,  $p=0,029$ ) e índice massa do VE ( $r=0,50$ ,  $p=0,001$ ).

Em relação aos dados funcionais no ecocardiograma, a correlação negativa dos triglicérides persistiu após a correção para a idade: E ( $r=-0,36$ ,  $p=0,023$ ) e relação E/A ( $r=-0,32$ ,  $p=0,048$ ).

Como a obesidade pode ser um fator de confusão para os achados de correlação de dados estruturais do ecocardiograma, a correlação dos triglicérides com essas variáveis foi corrigida para o IMC. Após a correção para o IMC, as correlações encontradas entre os dados estruturais persistiram: DSVE ( $r=0,37$ ,  $p=0,020$ ), DDVE ( $r=0,39$ ,  $p=0,016$ ), EDS ( $r=0,35$ ,  $p=0,031$ ), EDP ( $r=0,34$ ,  $p=0,035$ ), diâmetro da raiz da aorta ( $r=0,64$ ,  $p=0,001$ ), átrio esquerdo ( $r=0,33$ ,  $p=0,039$ ) e índice de massa do VE ( $r=0,49$ ,  $p=0,002$ ).

As correlações encontradas entre os triglicérides e dados funcionais do ecocardiograma também foram corrigidas para o IMC e persistiram: E ( $r=-0,41$ ,  $p=0,01$ ), relação E/A ( $r=-0,34$ ,  $p=0,035$ ).

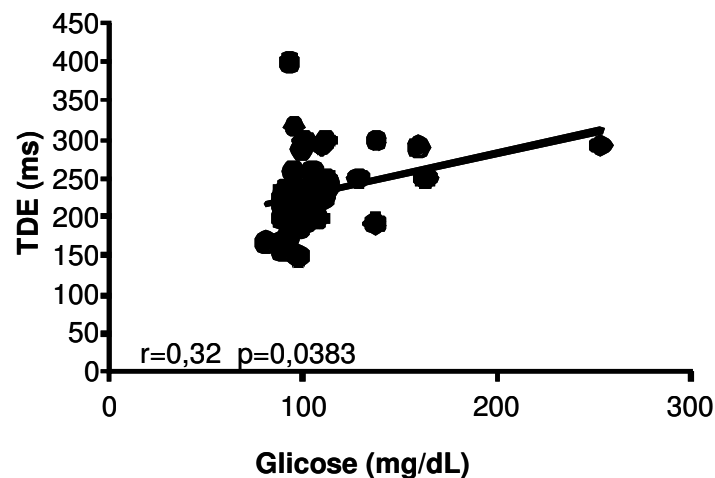
O HDL-colesterol não apresentou boa correlação com dados estruturais e funcionais do ecocardiograma. Houve correlação, e positiva, apenas com uma variável funcional, a E (figura 14).



$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $p$  = significância estatística.

**Figura 14.** Dispersão dos valores do HDL-colesterol com dado funcional cardíaco (variável E).

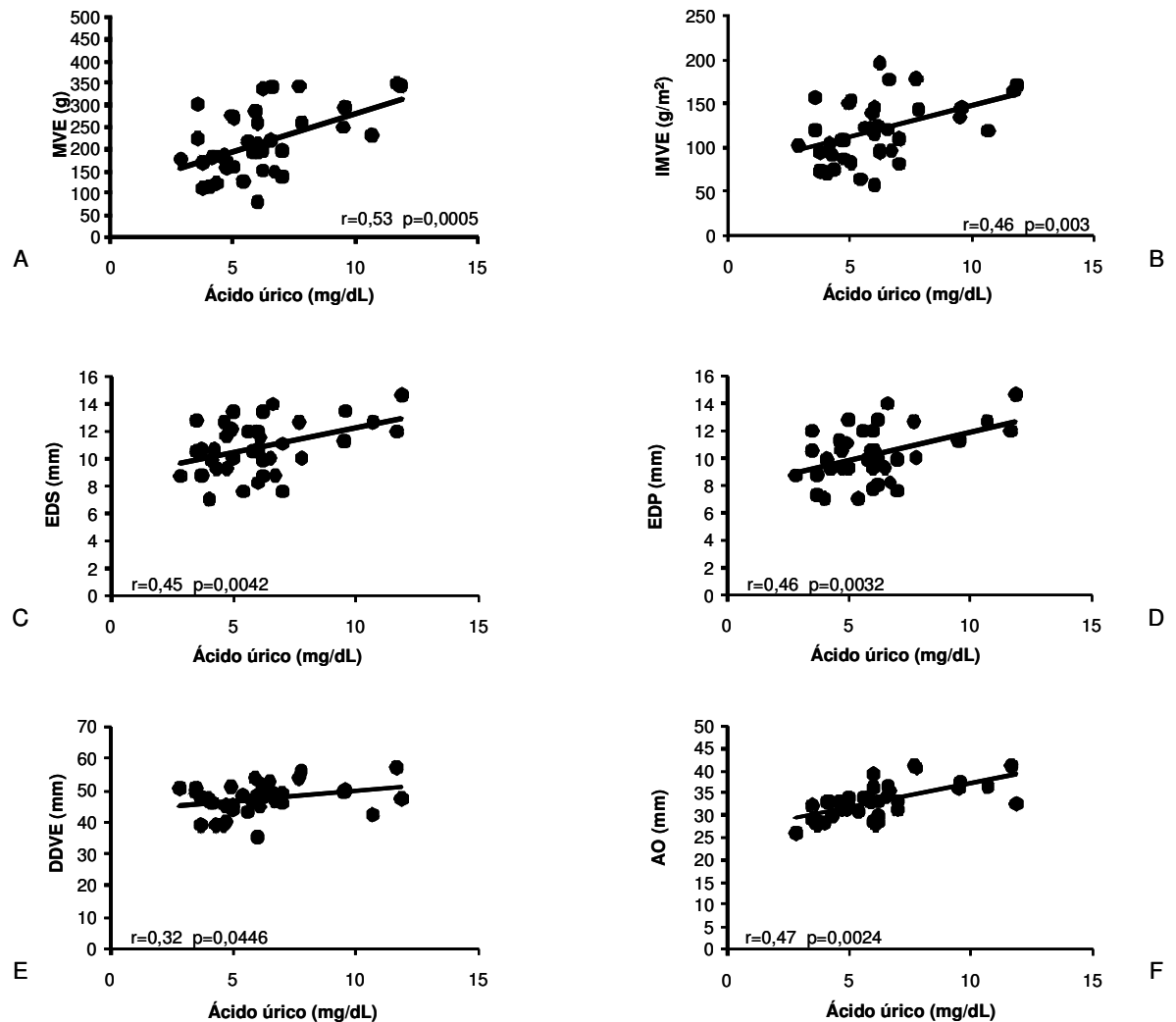
Uma outra variável metabólica avaliada foi a glicose. A única variável ecocardiográfica que apresentou correlação com a glicose foi o TDE, de forma positiva (figura 15).



$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $p$  = significância estatística

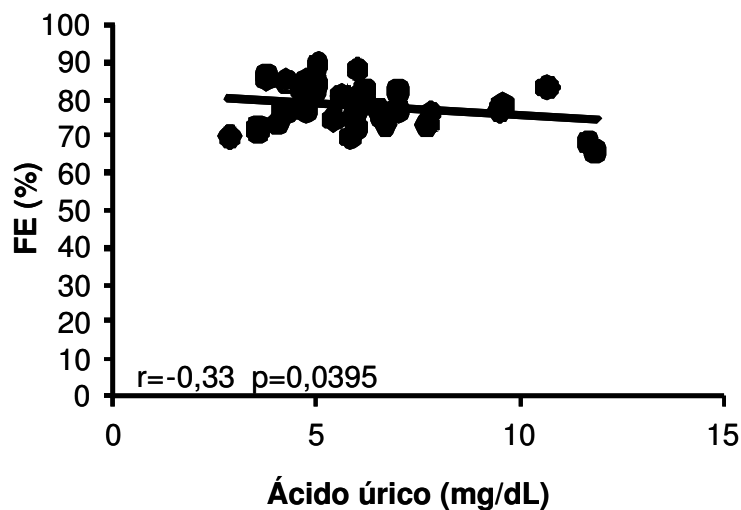
**Figura 15.** Dispersão dos valores da glicose com dado funcional cardíaco (TDE).

Além das variáveis metabólicas já referidas, também foi avaliado o ácido úrico que apresentou correlação positiva com as variáveis estruturais cardíacas MVE, IMVE, EDS, EDP, DDVE e AO (figura 16) e negativa com a variável funcional FE (figura 17).



r = coeficiente de correlação de Pearson; p = significância estatística

**Figura 16.** Dispersão dos valores do ácido úrico (mg/dL) com dados estruturais cardíacos.

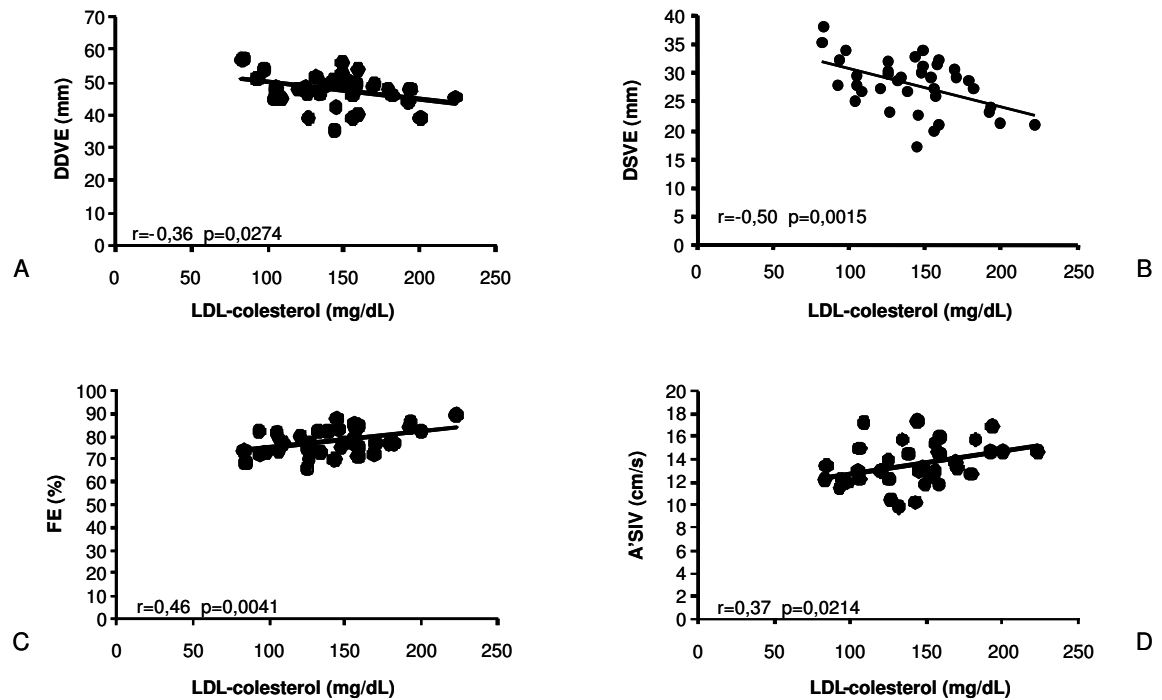


r = coeficiente de correlação de Pearson; p = significância estatística

**Figura 17.** Dispersão dos valores do ácido úrico com dado funcional cardíaco (FE).

Como a creatinina pode ser um fator de confusão para esses achados, a correlação do ácido úrico com essas variáveis foi corrigida pela creatinina e todas as correlações persistiram, ou seja, com MVE ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ), IMVE ( $r=0,57$ ,  $p=0,003$ ), EDS ( $r=0,46$ ,  $p=0,004$ ), EDP ( $r=0,46$ ,  $p=0,003$ ), DDVE ( $r=0,32$ ,  $p=0,05$ ), AO ( $r=0,47$ ,  $p=0,003$ ) e FE ( $r=-0,34$ ,  $p=0,039$ ).

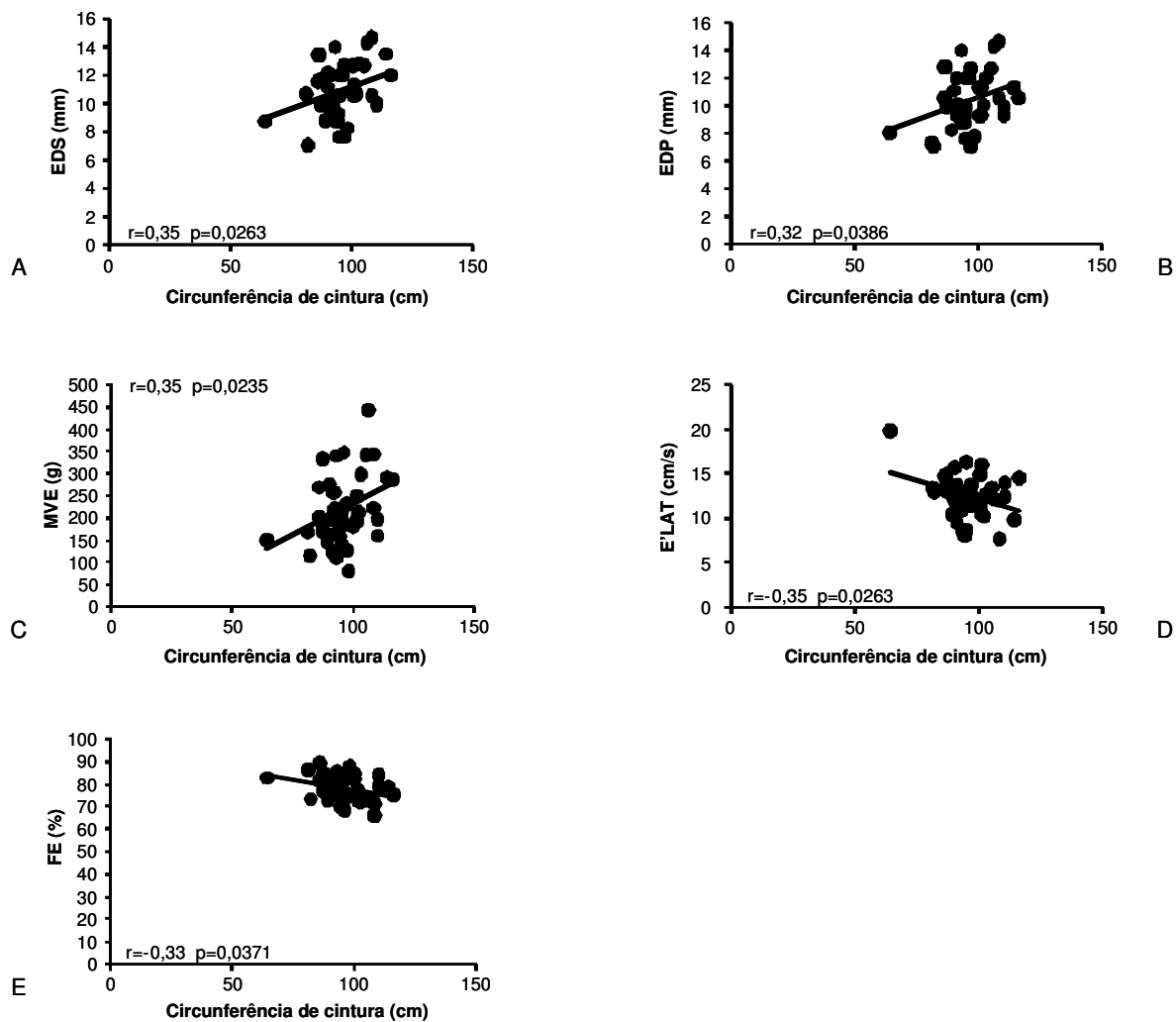
O LDL-colesterol, que tem participação importante na doença aterosclerótica e possível relação com pressão arterial, foi correlacionado com os dados do ecocardiograma. Houve correlação negativa dos níveis de LDL-colesterol com o DDVE, DSVE e correlação positiva com a fração de ejeção do VE e com a A' SIV (figura 18).



$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $p$  = significância estatística.

**Figura 18.** Dispersão dos valores do LDL-colesterol com dados estruturais e funcionais cardíacos.

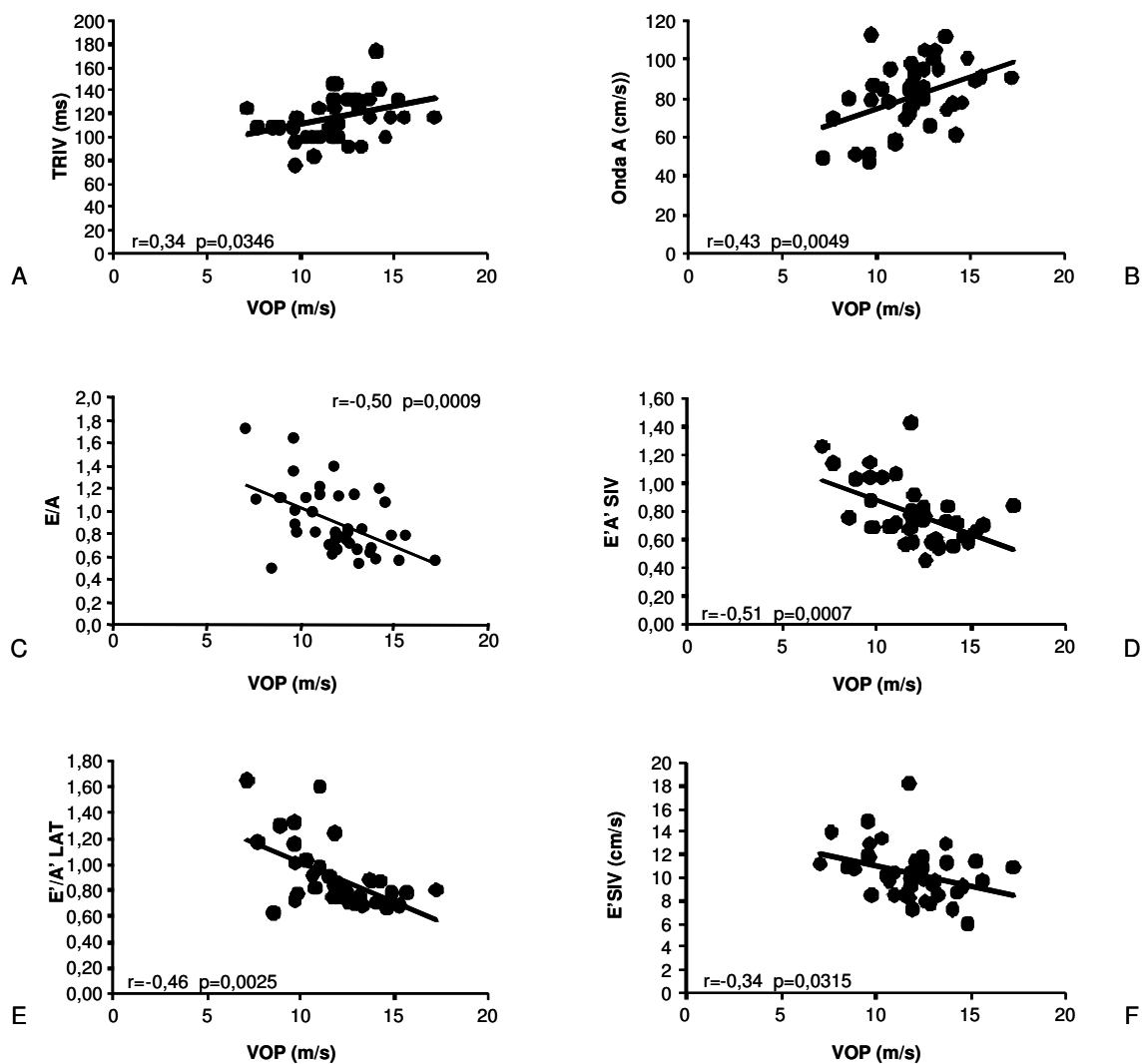
Em relação às variáveis antropométricas, a circunferência de cintura teve correlação positiva com os dados estruturais do ecocardiograma EDS, EDP, MVE e negativa com as variáveis funcionais FE e E'LAT (figura 19).



$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $p$  = significância estatística.

**Figura 19.** Dispersão dos valores da circunferência de cintura com dados estruturais e funcionais cardíacos.

A distensibilidade de grandes artérias, avaliada pela medida da velocidade da onda de pulso, apresentou correlação com variáveis funcionais cardíacas avaliadas pelo ecocardiograma. Houve correlação positiva da VOP, com o TRIV e com a variável A, e negativa com a relação E/A, E'/A' SIV, E'/A' LAT e a E' SIV (figura 20).



$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $p$  = significância estatística.

**Figura 20.** Dispersão dos valores da VOP com dados funcionais cardíacos.



A VOP sofre influência importante da idade. Após a correção para a idade, a correlação da VOP com a variável funcional do ecocardiograma E'/A' SIV persistiu ( $r=-0,34$ ,  $p=0,03$ ).

A pressão arterial também é um fator determinante para alterações na VOP. Após a correção para a pressão arterial sistólica (PAS), as correlações da VOP com as variáveis funcionais do ecocardiograma persistiram: relação E/A ( $r=-0,45$ ,  $p=0,003$ ), TRIV ( $r=0,31$ ,  $p=0,05$ ), E'/A' SIV ( $r=-0,43$ ,  $p=0,005$ ), E'/A' LAT ( $r=-0,38$ ,  $p=0,017$ ).

Nesse estudo, ainda, foi realizado modelo de regressão linear múltipla que considerou como variável dependente os parâmetros do ecocardiograma para seleção de variáveis. As seguintes variáveis foram consideradas independentes: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, glicose, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, ácido úrico, idade e índice de massa corpórea. Houve uma associação positiva do DDVE ( $R^2=0,24$ ) com os triglicérides ( $p=0,015$ ) e inversa com o colesterol total ( $p=0,041$ ). O DSVE associou-se de forma inversa com o LDL-colesterol ( $p=0,004$ ) e com o IMC ( $p=0,022$ ) de forma positiva, sendo o  $R^2=0,32$ . O ácido úrico ( $p=0,008$ ) e o IMC ( $P=0,046$ ) associaram-se de forma direta com EDS ( $R^2=0,29$ ), enquanto somente a primeira variável associou-se com EDP ( $R^2=0,21$ ,  $p=0,004$ ), também de forma direta. Ácido úrico ( $p=0,017$ ) e triglicérides ( $p=0,028$ ) associaram-se de forma positiva com MVE ( $R^2=0,38$ ) e apenas o ácido úrico associou-se de forma positiva com o IMVE ( $R^2=0,21$ ,  $p=0,004$ ). Houve associação ( $R^2=0,49$ ) negativa da AO com IMC ( $p=0,023$ )

e positiva com triglicérides ( $p < 0,001$ ), mas somente o último associou-se com AE ( $R^2 = 0,14$ ,  $p = 0,020$ ) e de forma positiva. As variáveis funcionais também foram consideradas no modelo, sendo que a variável E associou-se de forma direta com o HDL-colesterol ( $R^2 = 0,21$ ,  $p = 0,004$ ). Associações inversas ocorreram entre relação E/A ( $R^2 = 0,25$ ), triglicérides ( $p = 0,011$ ) e PAS ( $p = 0,024$ ); entre o TRIV e o HDL-colesterol ( $R^2 = 0,12$ ,  $p = 0,036$ ). O TDE apresentou associação direta com a glicose ( $R^2 = 0,14$  e  $p = 0,023$ ). As variáveis obtidas pelo Doppler tissular também foram testadas e diversas associações ocorreram: negativa entre a E' SIV ( $R^2 = 0,46$ ) e a PAS ( $p < 0,001$ ) e positiva com o HDL-colesterol ( $p = 0,010$ ). A variável A' SIV mostrou associação somente com LDL-colesterol ( $R^2 = 0,12$ ,  $p = 0,034$ ), positiva, enquanto E'/A' SIV ( $R^2 = 0,43$ ) associou-se de forma negativa com PAS ( $p < 0,001$ ) e positiva com o HDL-colesterol ( $p = 0,007$ ). Fez parte da análise estatística, ainda, a variável funcional FE que mostrou associação positiva com o LDL-colesterol ( $p = 0,006$ ) e negativa com o IMC ( $p = 0,030$ ), com  $R^2 = 0,30$ .

Em outro modelo de regressão linear múltipla, a VOP, idade e PAS foram selecionadas como variáveis preditoras independentes. Não houve associação dessas variáveis com nenhuma variável estrutural avaliada pelo ecocardiograma. Por outro lado, idade associou-se com a variável A, de forma positiva ( $R^2 = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ), com a relação E/A de forma negativa ( $R^2 = 0,46$ ,  $p < 0,001$ ), com o TDE ( $R^2 = 0,24$ ,  $p = 0,001$ ) e com a A' SIV ( $R^2 = 0,17$ ,  $p = 0,008$ ), ambas de forma direta. A PAS apresentou associação negativa com E' SIV ( $R^2 = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ), enquanto a idade e a PAS associaram-se de

forma inversa ( $R^2=0,48$ ) com E'/A' SIV ( $p=0,001$  para ambas). Nessa análise a VOP apresentou associação positiva, apenas com o TRIV ( $R^2=0,11$ ,  $p=0,035$ ).

## 4. DISCUSSÃO

---

Fizeram parte desse estudo pacientes portadores de hipertensão grave. Na análise da média obtida para essa amostra populacional, de variáveis ecocardiográficas, o IMVE era  $121,2 \pm 36,8 \text{ g/m}^2$ , a princípio, abaixo do esperado – se considerarmos o estágio da doença. Ressalta-se, entretanto, que a maioria dos pacientes no momento da triagem já recebia terapêutica anti-hipertensiva, e que ela foi, a partir de então, padronizada. A indexação da massa do VE pela superfície corpórea também pode ter contribuído para esse resultado uma vez que o perfil médio da população estudada tinha o IMC compatível com sobrepeso. Ainda assim, 65,9% dos indivíduos estudados apresentaram hipertrofia ou remodelamento concêntrico do VE ao ecocardiograma. As variáveis sistólicas FE, VS e estresse sistólico estavam dentro dos limites da normalidade, em média, o que se espera a partir de uma triagem que excluiu pacientes com quadro clínico compatível com insuficiência cardíaca, selecionando, assim, indivíduos com ventrículos adaptados, o que conferiu a essa população padrão diastólico do tipo alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo.

O presente estudo mostrou correlações de diversas variáveis ecocardiográficas com as variáveis independentes analisadas: variáveis estruturais e funcionais com triglicérides, variáveis funcionais com HDL-colesterol e glicose, variáveis estruturais e funcionais com LDL-colesterol e circunferência de cintura, variáveis estruturais com ácido úrico e variáveis funcionais do ecocardiograma com a VOP.

Existem na literatura alguns estudos envolvendo pacientes com diferentes níveis de pressão arterial e alterações do metabolismo glicídico e lipídico, porém a população avaliada nesse estudo teve características peculiares. No estudo de Masugata *et al.*<sup>4</sup>, eles compararam a função cardíaca entre pacientes com e sem síndrome metabólica e demonstraram que pacientes com síndrome metabólica apresentam piores variáveis de função diastólica (relação E/A e IPM). Na análise de regressão múltipla resultou que triglicérides e pressão arterial sistólica foram associadas de forma independente com a relação E/A; e o índice de massa corpórea, glicemia de jejum e triglicérides foram associados com o IPM. Nesse estudo foram avaliados pacientes com faixa etária elevada (média de 65 anos), com hipertensão arterial leve, diabéticos e dislipidêmicos, recebendo terapêutica anti-hipertensiva não padronizada. Chinali *et al.*<sup>5</sup> em estudo longitudinal compararam estrutura e função cardíacas em grande número de indivíduos com e sem a SM e encontraram piores variáveis de função sistólica e diastólica, assim como variáveis estruturais piores no grupo com SM. Também utilizando-se de modelo de regressão múltipla, citam hipertensão arterial e obesidade

abdominal como os únicos componentes independentes que se associaram com alterações estruturais cardíacas (diâmetro do VE e hipertrofia). Esses dois estudos foram realizados em pacientes com a síndrome metabólica e por isso suas amostras populacionais são menos homogêneas quando comparadas com a do estudo atual. De las Fuentes *et al.*<sup>8</sup>, em estudo com população de hipertensos e não hipertensos, encontraram piores variáveis de função diastólica (relação E/A, TDE e E') para o grupo de pacientes com níveis mais elevados de triglicérides. Sua amostra populacional apresentava 48% de hipertensos em uso de diferentes tipos de anti-hipertensivos e desses somente 16% apresentavam aumento do IMVE.

Todos os pacientes do atual estudo eram hipertensos, todos eles graves e receberam terapêutica anti-hipertensiva padronizada nos 30 dias que precederam a realização dos exames. Dessa forma compomos uma população homogênea para estudo e minimizamos eventuais vieses relacionados à terapêutica anti-hipertensiva quanto a diversas variáveis estudadas.

Assim como o estudo de Masugata e de De las Fuentes, no nosso estudo foi observada a correlação de triglicérides com a relação E/A. Diferente de Chinali *et al.*<sup>4</sup>, observamos no atual estudo associação dessa variável metabólica com diâmetros cavitários do VE, espessura do septo e da parede posterior, índice de massa ventricular esquerdo e ainda com o diâmetro do átrio esquerdo e da raiz da aorta, sendo a associação mais

relevante para a última variável ( $r=0,62$  e  $p=0,001$ ). Estudos com modelos animais apontam a importância do acúmulo de lipíde intracelular para explicar alguns desses achados<sup>48-52</sup>. Estudo em ratos transgênicos demonstrou que a lipase lipoproteica cardíaca contribui de forma significativa para o afluxo de lipíde miocelular, e o fenótipo resultante (cardiopatia dilatada, hipertrofia) foi acompanhado por marcado acúmulo de lipíde intracelular<sup>53</sup>. Seres humanos diabéticos, obesos ou com síndrome metabólica frequentemente apresentam níveis plasmáticos elevados de triglicérides que provavelmente ocasionam um grande afluxo de ácidos graxos para o miócito. Estudos invasivos e não invasivos demonstraram o acúmulo de lipíde no coração e músculo esquelético desses indivíduos<sup>54, 55</sup>.

Schillaci *et al.*<sup>10</sup>, estudando grande número de pacientes hipertensos nunca tratados e não diabéticos, mostraram uma associação inversa do HDL-colesterol com a massa ventricular esquerda. Em outro estudo, Anan *et al.*<sup>11</sup>, também com população de pacientes hipertensos nunca tratados dividida quanto ao achado ou não de hipertrofia ventricular ao ecocardiograma, obtiveram valores de HDL-colesterol menores e de glicemia de jejum, insulinemia de jejum, triglicérides e ácido úrico mais elevados no grupo com hipertrofia ventricular. Ferrara *et al.*<sup>12</sup> avaliaram pacientes não hipertensos e observaram associação da espessura relativa da parede com variáveis metabólicas (positiva com triglicérides e glicose e inversa com HDL-colesterol). Horio *et al.*<sup>9</sup>, avaliando 274 pacientes com diversos graus de hipertensão, recebendo diferentes



esquemas terapêuticos para hipertensão arterial, encontraram uma associação inversa do HDL-colesterol com MVE, relação E/A e TDE. Triglicérides foi fracamente correlacionado com MVE e E/A, ao contrário do LDL-colesterol que não apresentou correlação com esses índices. Em modelo de regressão múltipla, somente HDL-colesterol foi preditor independente de ambos, MVE e disfunção diastólica do VE. A associação do HDL-colesterol com MVE ocorreu somente para as mulheres. Portanto, nos estudos mencionados, HDL-colesterol associou-se com MVE ou geometria ventricular e com variáveis diastólicas.

No presente estudo o HDL-colesterol associou-se com E, de forma positiva. Não houve associação com a estrutura ventricular esquerda.

Miyazato *et al.*<sup>7</sup>, na avaliação de 193 não diabéticos, sendo 81% deles hipertensos tratados com esquema terapêutico não padronizado, encontraram correlação positiva de glicemia de jejum e níveis de hemoglobina glicada com a relação E/A e TDE, mas não com ERP, IMVE e  $\Delta D$ . Em modelo de regressão múltipla, somente idade e glicemia de jejum foram determinantes independentes para a relação E/A. Nagano *et al.*<sup>6</sup>, em estudo com 33 indivíduos hipertensos nunca tratados, não obesos, observaram no grupo com intolerância à glicose uma menor relação E/A, porém para o IMVE e a FE a diferença não foi significativa. Portanto, esses estudos não encontraram associação de glicemia com variáveis estruturais e funcionais sistólicas e sim com variáveis diastólicas.

Outros estudos com pacientes hipertensos e não hipertensos mostraram piores valores para variáveis estruturais ou funcionais cardíacas avaliados pelo ecocardiograma para indivíduos com intolerância à glicose, hiperinsulinemia ou diabéticos<sup>56-59</sup>.

Em nosso estudo, glicemia de jejum correlacionou-se com TDE e assim como nos estudos de Miyazato e Nagano<sup>6, 7</sup> não obtivemos associação com variáveis funcionais sistólicas e estruturais cardíacas. Em nossa população, somente oito indivíduos eram diabéticos e todos recebiam hipoglicemiantes orais. A média da glicemia de jejum em nossa amostra populacional foi 108,8 mg/dL. Não foram dosados os níveis séricos de insulina nesse estudo o que tem implicação não somente para possíveis explicações dos resultados das correlações da glicemia de jejum, mas também para o HDL-colesterol, uma vez que é conhecida a relação inversa dos níveis dessa última com os da insulina<sup>60, 61</sup>.

Níveis elevados de ácido úrico geralmente acompanham o agrupamento de outros fatores de risco cardiovascular como IMC, colesterol elevado e níveis elevados de pressão arterial. A literatura é controversa quanto aos achados relacionados ao ácido úrico e alterações cardiovasculares. Tavit *et al.*<sup>13</sup> obtiveram, em grupo de pacientes hipertensos com hiperuricemia, valores diferentes de variáveis diastólicas obtidas pelo Doppler tecidual e de IPM, quando comparados com grupo de hipertensos não hiperuricêmicos. Tsioufis *et al.*<sup>14</sup> em população de 2197 hipertensos leves e moderados não encontraram diferença

significativa entre hipertróficos e não hipertróficos quanto aos níveis séricos de ácido úrico, mesmo resultado obtido no estudo de Cuspidi *et al.*<sup>17</sup>. Viazzi *et al.*<sup>15</sup> selecionaram uma população de 356 pacientes hipertensos (80% sem tratamento prévio para hipertensão) para estudar a relação de ácido úrico e dano a órgãos alvo, e, ao contrário dos estudos previamente citados, observaram níveis mais elevados dessa variável metabólica no grupo de pacientes com hipertrofia ventricular. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Iwashima *et al.*<sup>16</sup>. Nossos resultados se alinham com os dos dois últimos estudos, havendo associação dessa variável com EDS, EDP, MVE e IMVE. O atual estudo achou associação também com a FE. Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar os danos cardiovasculares relacionados ao ácido úrico, tais como a proliferação de célula muscular lisa do vaso<sup>62</sup>, a estimulação de vias inflamatórias<sup>63</sup> e possível efeito pró trombótico mediado por ativação de plaqueta<sup>64</sup>. Cabe aqui também recordar o papel da insulina nos níveis séricos de ácido úrico, uma vez que níveis séricos elevados da mesma promovem uma redução do clearance renal de urato (forma solúvel do ácido úrico no sangue) e ainda estimulam a reabsorção, no túbulo proximal, de sódio e também de urato<sup>65</sup>.

No atual estudo encontramos associação do LDL-colesterol com algumas variáveis, estruturais (DDVE e DSVE) e funcionais (FE e A' SIV) cardíacas. Conforme já mencionado, no estudo de Horio *et al.*<sup>9</sup> não houve associação dessa variável com quaisquer variáveis cardíacas. Em estudo

de Schillaci *et al.*,<sup>10</sup> já citado, não houve associação dessa variável com massa ventricular esquerda.

Além das variáveis metabólicas, também foi avaliada na nossa população a circunferência de cintura. Shin *et al.*<sup>18</sup> estudaram a influência da circunferência de cintura na massa ventricular esquerda e na função diastólica pelo ecocardiograma em 312 pacientes não obesos e observaram que a circunferência de cintura é fator preditor importante para a massa ventricular esquerda. No estudo de Chinali *et al.*<sup>5</sup>, já anteriormente citado, obesidade abdominal e hipertensão arterial foram os únicos componentes independentes que se associaram com diâmetro do VE e a hipertrofia. Nossa população de hipertensos graves em média é portadora de sobrepeso. Os resultados encontrados nessa população se assemelham aos de Shin e Chinali quanto à massa do ventrículo esquerdo, onde encontramos correlação positiva com circunferência de cintura. Essa variável, em nosso estudo, também se associou com EDS e EDP e ainda, de forma negativa, com variáveis funcionais FE e E'. Cabe lembrar que EDS e EDP são utilizadas na fórmula para cálculo da MVE.

Uma outra variável avaliada nos pacientes com hipertensão grave foi a rigidez arterial. Nesse sentido, Roman *et al.*<sup>23</sup> estudaram o impacto da rigidez arterial na estrutura ventricular esquerda. Para tal, foram selecionados 176 pacientes normotensos e hipertensos, avaliaram a estrutura ventricular através do ecocardiograma e a rigidez arterial por três diferentes métodos: tonometria de aplanção, índice de rigidez

arterial ( $\beta$ ) e índice de complacência arterial. Eles encontraram a associação da rigidez arterial com hipertrofia ventricular, remodelamento concêntrico do VE e idade conforme o método utilizado. Outro estudo conduzido por Mottram *et al.*<sup>24</sup>, em 70 pacientes hipertensos tratados, com suspeita de insuficiência cardíaca diastólica, e 15 controles normotensos encontraram como resultado maior complacência arterial nos controles, menor complacência nos hipertensos com função diastólica normal avaliada pelo ecocardiograma. A complacência era progressivamente menor nos pacientes que apresentaram alteração do relaxamento do VE e no grupo de hipertensos com padrão pseudonormal de enchimento ventricular. Masugata *et al.*<sup>4</sup> estudaram diabéticos do tipo 2, não cardiopatas, e obtiveram resultados que correlacionam fortemente a velocidade de onda de pulso no trajeto braço–tornozelo com a relação E/A ( $r=-0,63$ ,  $p<0,001$ ), a A ( $r=0,73$ ,  $p=0,001$ ) e o TDE ( $r=0,48$ ,  $p<0,001$ ), e através de análise de regressão mostrou-se que a A e a EDS se associaram de forma independente com a VOP. Yambe *et al.*<sup>25</sup> estudaram 147 pacientes hipertensos para avaliar a relação da VOP no trajeto braço-tornozelo com variáveis que refletem o risco de insuficiência cardíaca congestiva: FE, relação E/A, IMVE. Obtiveram como resultados uma correlação negativa da VOP com a relação E/A. No atual estudo não foi encontrada associação da VOP com variáveis estruturais cardíacas como aconteceu nos estudos conduzidos por Roman e por Yambe. Porém, houve correlação da rigidez arterial, avaliada pelo mesmo método dos estudos citados, com diversas variáveis funcionais diastólicas, sendo

as mais fortes com a relação E/A ( $r=-0,50$ ,  $p=0,001$ ), E'/A' SIV ( $r=-0,51$ ,  $p=0,001$ ), E'/A' LAT ( $r=-0,46$ ,  $p=0,003$ ) e também com o TRIV. Essas correlações se mantiveram após a correção para a PAS. A importante influência da idade na distensibilidade das artérias é fato bem estabelecido e foi revelada também pelo atual estudo. Após a correção para a idade, a correlação da rigidez arterial persistiu apenas para a relação E'/A' SIV, mostrando a influência do envelhecimento arterial nessas associações.

A análise dos resultados do modelo de regressão linear múltipla de nosso estudo colocou em evidência como preditores independentes das variáveis estruturais cardíacas, o ácido úrico e os triglicérides, sendo que a associação mais estreita ocorreu com o diâmetro da raiz da aorta ( $R^2=0,49$ ,  $p=0,001$ ), para a qual o IMC também contribuiu ( $p=0,02$ ). O mesmo modelo resultou em um número maior de associações do HDL-C com as variáveis funcionais diastólicas cardíacas, ocorrendo como preditor independente único para a E ( $R^2=0,22$ ,  $p=0,004$ ) e o TRIV ( $R^2=0,12$ ,  $p=0,036$ ), ocorrendo contribuição da PAS para E' SIV e a relação E'/A' SIV. Triglicérides, também aqui, apareceu como preditor para a relação E/A juntamente com a PAS.

Dentro de um contexto mais amplo, os resultados do nosso estudo não necessariamente vão de encontro com os achados da literatura em relação a correlações de algumas variáveis metabólicas, tais como a glicemia de jejum e o HDL-colesterol, e também da VOP com variáveis

estruturais cardíacas. Tal fato pode ser reflexo da peculiaridade da população em questão, cabendo a estudos subseqüentes confirmar tal hipótese. Por outro lado, o presente estudo mostra, pela primeira vez na literatura, correlações de triglicérides com diversas variáveis estruturais e funcionais cardíacas em hipertensos graves. Além disso, nossos achados reforçam resultados de outros estudos que mostraram a associação do ácido úrico com variáveis estruturais e da VOP com variáveis diastólicas avaliadas em população diferente da que fez parte do atual estudo. Finalmente, vale a pena destacar o grande número de associações encontradas em relação aos triglicérides e ao ácido úrico com variáveis cardíacas.

## **5. CONCLUSÕES**

---



Sumário: nesse estudo envolvendo pacientes hipertensos graves em uso de mesmo esquema terapêutico, foi evidenciado:

- Presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo em 34,1% dos pacientes no eletrocardiograma.
- Presença de remodelamento ou hipertrofia de ventrículo esquerdo no ecocardiograma em 65,9% dos pacientes.
- Correlações positivas de variáveis estruturais e correlações negativas de variáveis funcionais ao ecocardiograma com os níveis de triglicérides.
- As correlações encontradas entre dados ecocardiográficos e triglicérides persistiram após correção para a idade e índice de massa corpórea.
- Correlação positiva de HDL-colesterol com a variável ecocardiográfica E.
- Correlação positiva de glicose com a variável ecocardiográfica TDE.

- Correlações positivas de ácido úrico com variáveis estruturais cardíacas e negativa com a variável funcional FE ao ecocardiograma.
- Correlação negativa do LDL-colesterol com variáveis estruturais e positiva com variáveis funcionais ao ecocardiograma.
- Correlação positiva de circunferência de cintura com variáveis estruturais EDS, EDP e MVE e negativa com funcionais cardíacas FE e E' LAT.
- Correlação negativa da VOP com as variáveis funcionais relação E/A, relação E'/A' SIV e E'/A' LAT e positiva com as variáveis funcionais TRIV e A.

Em conclusão: esses dados nos mostram que variáveis metabólicas e antropométricas habitualmente relacionadas a comprometimento dos vasos têm associação com parâmetros estruturais e funcionais cardíacos. A rigidez arterial também está associada com variáveis funcionais cardíacas em pacientes portadores de hipertensão arterial grave.

## **6. REFERÊNCIAS**

---

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25:305-13.
2. Bloch KV, Klein CH, de Souza e Silva NA, Nogueira Ada R, Campos LH. [Arterial hypertension and obesity in Ilha do Governador-Rio de Janeiro]. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62:17-22.
3. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S-10S.
4. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29:897-903.
5. Chinali M, Devereux RB, Howard BV, et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93:40-4.
6. Nagano N, Nagano M, Yo Y, et al. Role of glucose intolerance in cardiac diastolic function in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23:1002-5.

7. Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y. Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25:403-9.
8. de las Fuentes L, Waggoner AD, Brown AL, Davila-Roman VG. Plasma triglyceride level is an independent predictor of altered left ventricular relaxation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1285-91.
9. Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:938-44.
10. Schillaci G, Vaudo G, Reboldi G, et al. High-density lipoprotein cholesterol and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2265-70.
11. Anan F, Yonemochi H, Masaki T, et al. High-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance are independent and additive markers of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30:125-31.
12. Ferrara AL, Vaccaro O, Cardoni O, Panarelli W, Laurenzi M, Zanchetti A. Is there a relationship between left ventricular mass and plasma glucose and lipids independent of body mass index? Results of the Gubbio Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13:126-32.
13. Tavit Y, Kaya MG, Sen N, et al. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function by tissue Doppler analysis in patients with hypertension with or without hyperuricemia. *Blood Press Monit* 2008; 13:79-84.

14. Tsioufis C, Chatzis D, Vezali E, et al. The controversial role of serum uric acid in essential hypertension: relationships with indices of target organ damage. *J Hum Hypertens* 2005; 19:211-7.
15. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45:991-6.
16. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 47:195-202.
17. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, et al. Lack of association between serum uric acid and organ damage in a never-treated essential hypertensive population at low prevalence of hyperuricemia. *Am J Hypertens* 2007; 20:678-85.
18. Shin J, Lee JU, Kim KS, et al. Influence of abdominal circumference on the inappropriateness of left ventricular mass and diastolic function in non-obese patients. *J Cardiol* 2007; 49:323-9.
19. Paillole C, Lerallut JF, Merillon JP, et al. [Properties of arteries, cardiac function and structure in chronic hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84 Spec No 3:49-56.
20. London GM. Large artery function and alterations in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1995; 13:S35-8.
21. Breithaupt-Grogler K, Belz GG. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47:604-13.
22. Merillon JP, Motte G, Masquet C, et al. [Changes in the physical properties of the arterial system and left ventricular performance with

- age and in permanent arterial hypertension: their interrelation]. Arch Mal Coeur Vaiss 1982; 75 Spec No:127-32.
23. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. Hypertension 2000; 36:489-94.
  24. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. Heart 2005; 91:1551-6.
  25. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, et al. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. Hypertens Res 2004; 27:625-31.
  26. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978; 58:1072-83.
  27. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2:358-67.
  28. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:167-84.

29. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1143-52.
30. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64:66-75.
31. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-8.
32. Du B. Body surface area of adults. *Arch Intern Med* 1916; 17:863.
33. Pombo JF, Troy BL, Russell RO, Jr. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 1971; 43:480-90.
34. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 1983; 67:593-602.
35. Reichek N, Wilson J, St John Sutton M, Plappert TA, Goldberg S, Hirshfeld JW. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982; 65:99-108.
36. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26:485-90.



37. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. New York: Duxbury Press, 1994:682.
38. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:639-50.
39. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
40. Otto CM. Fundamentos da Ecocardiografia Clínica: Elsevier Editora, 2005.
41. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:199-209.
42. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-33.
43. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-80.

44. Oh J, Seward JB, Tajik AJ. The Echo Manual, 2007.
45. Spencer KT, Kirkpatrick JN, Mor-Avi V, Decara JM, Lang RM. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:350-2.
46. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-52.
47. Guyton A. Tratado de Fisiologia Medica. In: Hall G, ed, 2006.
48. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2002; 109:121-30.
49. Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard ML, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice. *Endocrinology* 2003; 144:3483-90.
50. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:1784-9.
51. Shimabukuro M, Higa M, Zhou YT, Wang MY, Newgard CB, Unger RH. Lipoapoptosis in beta-cells of obese prediabetic fa/fa rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression. *J Biol Chem* 1998; 273:32487-90.
52. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:2498-502.

53. Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, et al. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2003; 111:419-26.
54. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med* 2003; 49:417-23.
55. Levin K, Daa Schroeder H, Alford FP, Beck-Nielsen H. Morphometric documentation of abnormal intramyocellular fat storage and reduced glycogen in obese patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:824-33.
56. Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995; 76:1173-6.
57. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1943-9.
58. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002; 51:1543-7.
59. Wachter R, Luers C, Kleta S, et al. Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:469-76.
60. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children,

- adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150:667-74.
61. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126:690-5.
  62. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282:F991-7.
  63. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41:1287-93.
  64. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266:8604-8.
  65. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid--a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987; 30:713-8.