



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Existe, ou não, uma relação entre hipertensão arterial noturna e doença arterial periférica?

Carolina Chálim Rebelo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, Abril de 2016

Dedicatória

Aos melhores pais que alguém pode ter, os meus.

Agradecimentos

Um grande obrigada ao meu orientador, Doutor Carvalho Rodrigues, por ser um verdadeiro mestre e professor. Obrigada pela orientação científica, pela dedicação e apoio para a execução desta dissertação. Um obrigada também pelas inúmeras palavras de confiança, por ter assistido à minha comunicação oral no Congresso e por todos os outros gestos de amizade ao longo destes anos.

Deixo um agradecimento muito especial aos meus pais, que foram sempre o apoio durante toda esta jornada. Tiveram sempre a palavra certa nos momentos de insegurança e aflição. Não há maneira de um dia vos agradecer o suficiente.

Obrigada à minha irmã, por ser uma grande amiga, por conseguir transmitir tranquilidade na altura de caos e por me encorajar para cada situação.

Agradeço ao meu João pelo carinho, dedicação e paciência que teve comigo durante o curso, estando sempre presente para comemorar as vitórias e ajudar a superar as dificuldades.

Obrigada à minha querida amiga Liliana, por caminhar lado a lado comigo neste caminho dos sonhos, por me apoiar, por estar lá quando é preciso, por ser uma amiga de verdade.

Obrigada ao Professor Doutor Luís Bronze pelo apoio na realização da comunicação oral no 10º Congresso de Hipertensão Arterial e por ser um excelente professor.

Resumo

A hipertensão arterial é um dos problemas mais graves da nossa sociedade, afetando 42,1% de todos os portugueses e sendo a causa mais importante de mortalidade por acidente vascular cerebral. Atualmente já são bem conhecidos os efeitos deletérios da hipertensão arterial, provocando lesão de vários órgãos alvo, por induzir alterações estruturais e funcionais irreversíveis, como é exemplo a cardiopatia hipertensiva e a doença arterial periférica. Por outro lado, acredita-se que há um subdiagnóstico de hipertensão noturna, que pode ser ultrapassado com um maior recurso à monitorização ambulatória da pressão arterial. Neste sentido ainda não se sabe com grande certeza que impacto a hipertensão noturna, considerando-se as situações em que se encontra quer associada à hipertensão diurna quer isoladamente, tem nos vários órgãos alvo e até que ponto pode haver uma maior prevalência de alterações analíticas e imagiológicas em relação a indivíduos com hipertensão diurna isolada.

A doença arterial periférica aparece como uma lesão de órgão alvo causada por vários fatores, sendo que um dos mais decisivos é a hipertensão arterial. Visto que a presença de doença arterial periférica se associa a um maior risco de morbidade geral e mortalidade cardiovascular é do maior interesse perceber se há alguma associação entre a presença de hipertensão arterial noturna e uma maior prevalência de doença arterial periférica, ou se, pelo contrário, esta influência pode ser desvalorizável.

Não sabemos até que ponto doentes com hipertensão noturna ou doença arterial periférica apresentam, de uma maneira sistemática e expectável, outros marcadores analíticos ou imagiológicos alterados.

Com isto, o nosso objetivo foi tentar encontrar alguma relação entre hipertensão noturna e doença arterial periférica, e concomitantemente analisar o perfil de vários marcadores analíticos e imagiológicos usados na prática clínica para avaliação do risco cardiovascular, na tentativa de encontrar um perfil pré-determinado e que a longo prazo permita predizer o risco de um evento cardiovascular utilizando um menor número de marcadores de risco cardiovascular.

Palavras-chave

Hipertensão arterial noturna, Doença arterial periférica, doenças cardiovasculares

Abstract

High blood pressure is one of the biggest issues of our society, affecting 42.1% of the Portuguese population and being the major cause of stroke. The harmful effects of hypertension are well known; it causes irreversible structural and functional changes in several end organs, as is a major example the hypertensive heart disease and peripheral artery disease. On these behalf, it appears that there's a sub diagnoses of nocturnal hypertension that can be overcome with the use of ambulatory monitoring of blood pressure. We do not know the impact that nocturnal hypertension has on the several end organs and on general cardiovascular risk, and if there is a higher prevalence of analytical and imagological alterations in patients with this form of hypertension than in patients with isolated diurnal hypertension.

On the other side, peripheral artery disease appears as an end organ injury caused by several factors, being hypertension one with the highest impact. The presence of arterial artery disease is associated with a higher cardiovascular and total morbidity and mortality, so it's in our biggest interest to understand if there is an association between nocturnal hypertension and peripheral artery disease, or, on the other side this influence can be neglected.

We do not know how far patients with nocturnal hypertension or peripheral artery disease have alterations in other analytic and imagological markers, on a systematic and expectable way.

Our goal is to find a relation between nocturnal hypertension and peripheral artery disease, and simultaneously analyze the profile of several analytical and imagological cardiovascular markers commonly used on daily practice. If we find a pre-determined profile we hope we can predict a cardiovascular event using a minimal number of cardiovascular risk markers.

Key-words

Nocturnal hypertension, peripheral artery disease, cardiovascular diseases

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	iv
Abstract	v
Key-words.....	v
Índice.....	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de acrónimos	viii
Introdução	1
Material e métodos	3
Tipo de estudo e critérios de inclusão	3
Definição das variáveis analisadas	3
Janela temporal utilizada	4
Limitações metodológicas.....	4
Métodos estatísticos.....	4
Resultados	6
Discussão	12
Conclusão	15
Bibliografia	16
Anexos	20
Consentimento informado.....	21
Declaração de autorização pela Comissão de Ética	23
Certificado de apresentação de Comunicação Oral no 10º Congresso Português de Hipertensão Arterial e Risco Cardiovascular Global (<i>International Meeting on Hypertension and Global Cardiovascular Risk</i>)	24

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Relação entre sexo, HTN e DAP.....	6
Tabela 2 - Relação entre cardiopatia hipertensiva e HTN e DAP.....	7
Tabela 3 - Comparação dos valores analíticos por HTN e DAP (Teste Mann-Whitney).....	8
Tabela 4 - Relação dos valores analíticos normais/alterados com HTN e DAP (Teste χ^2) ...	9
Tabela 5 - Modelos de regressão logística multivariável para HTN.....	11

Lista de acrónimos

CT - Colesterol total

DAP - doença arterial periférica

ITB - Índice tornozelo-braço

HDL - colesterol HDL

HTA - Hipertensão arterial

HTN - Hipertensão arterial noturna

LDL - Colesterol LDL

LpA - Lipoproteína A

MAPA - monitorização ambulatória da pressão arterial

MCD - métodos complementares de diagnóstico

PCR - Proteína C reativa

PA - Pressão arterial

Tg - Triglicéridos

Introdução

A hipertensão arterial (HTA), qualificada como uma doença vascular e um fator de risco cardiovascular, caracteriza-se pela presença de pressão arterial (PA) sistólica superior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica superior ou igual a 90 mmHg (1). Segundo a Organização Mundial de Saúde aproximadamente 40% da população mundial com mais de 25 anos sofre de HTA (2). Em Portugal a prevalência geral de HTA é assustadoramente alta e, segundo o estudo PHYSA, atinge os 42,1% (estudo PHYSA, 2012) (4).

Sabe-se que a HTA é a causa mais importante de mortalidade por acidente vascular cerebral (responsável por 51% dos casos), contribuindo de forma importante para o desenvolvimento de doença aterosclerótica e de cardiopatia hipertensiva (1, 5). De forma paralela, a hipertensão arterial noturna (HTN) - definida como valores de PA sistólica \geq 120 mmHg e/ou PA diastólica \geq 70 mmHg, detetados com uso da Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) - ou um estado *non-dipping* - ausência de diminuição de 10% na PA durante o sono - estão associados a morte e/ou a eventos cardiovasculares adversos, independentemente do valor da PA diurna (1, 5, 6) e parecem prever estes eventos de uma maneira mais precisa quando comparados com os valores de PA medidos no consultório (7, 8). Além disso, estudos mostram uma relação entre HTN e cardiopatia hipertensiva (9, 10) e uma maior associação com espessamento arterial, como sinal de lesão de órgão-alvo subclínica (1, 9, 11). O próprio estado *non-dipping* foi associado a um risco acrescido de acidente vascular cerebral, lesão de órgão alvo e morte (5, 11). Apesar do seu valor preditivo de eventos cardiovasculares adversos, a prevalência de HTN ainda não foi caracterizada em Portugal por estudos de grande porte.

A doença arterial periférica (DAP) resulta do estreitamento progressivo das artérias dos membros inferiores, geralmente por desenvolvimento de placas ateroscleróticas (12). Esta entidade associa-se a um aumento do risco de eventos cardiovasculares isquémicos e do risco de morte cardiovascular e total; este risco é independente da expressão clínica da doença (13, 14, 15). Indivíduos com DAP têm um aumento de 2 a 4 vezes do risco desenvolver eventos cardiovasculares, quando se compara com indivíduos sem DAP e tendo em conta outros fatores de risco cardiovasculares (14, 16, 17, 24). A prevalência de DAP em Portugal Continental, na população com mais de 50 anos, situa-se entre os 5.3% e os 6.5% (16). Apesar de não ser um dos marcadores de risco cardiovascular mais estudado em contexto clínico, o diagnóstico de DAP é facilmente conseguido com a medição do índice tornozelo-braço (ITB) - razão entre a PA sistólica da artéria pediosa ou tibial posterior e a PA sistólica da artéria braquial. Vários estudos mostraram que um valor de corte de ITB <0.9 diagnostica DAP e está associado a um maior risco de mortalidade cardiovascular e geral (13, 17, 18, 19, 20). Além de fazer o diagnóstico de DAP, o valor do ITB correlaciona-se com a extensão da doença arterial coronária, refletindo o conceito de que a DAP, mais do que a lesão de órgão alvo, é também um marcador de aterosclerose generalizada (13, 18, 21).

Tendo em consideração que tanto a hipertensão arterial noturna como a doença arterial periférica são fatores de risco para doenças cardiovasculares, analisou-se os perfis hipertensivos noturnos e comparou-se com os resultados do ITB para perceber se há, ou não, uma relação entre estes dois fatores. Neste contexto, analisaram-se ainda os resultados de ecocardiogramas de rotina e de vários exames analíticos feitos em contexto de consulta de hipertensão arterial (Proteína C-Reactiva (PCR), Lipoproteína A (LpA), Colesterol Total (CT), Colesterol LDL (LDL), Colesterol HDL (HDL), Triglicéridos (TG) e Ácido Úrico) e relacionamos as suas alterações com a presença de DAP ou HTN. Como amostra representativa recorreremos aos registos de 183 doentes seguidos em consulta de hipertensão arterial do Hospital Pêro da Covilhã (HPC).

Se se conseguir encontrar uma associação de causa-efeito entre HTN e DAP será possível estratificar doentes em risco cardiovascular de forma simplificada, com acesso a um menor número de ferramentas diagnósticas e onde um resultado anormal pode ser preditor de alteração em outra variável, sendo este o principal objetivo deste estudo.

Material e métodos

Tipo de estudo e critérios de inclusão

Estudo observacional em doentes seguidos em consulta de hipertensão arterial no Hospital Pêro da Covilhã. Foram incluídos na análise todos os doentes referenciados e seguidos em consulta de hipertensão arterial no Hospital Pêro da Covilhã e foram incluídos independentemente da idade, sexo e co-morbilidades. Foram excluídos os doentes com doença inflamatória crônica ou infecciosa ativa.

Definição das variáveis analisadas

Dado que o estudo foi feito no Hospital Pêro da Covilhã, os valores de referência utilizados para análise dos diferentes MCD foram os valores considerados no laboratório deste hospital.

Para determinação da presença de HTN foram analisados os resultados da MAPA. Foram diagnosticados como tendo HTN aqueles doentes com valores noturnos de PA sistólica ≥ 120 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 70 mmHg.

A existência de cardiopatia hipertensiva foi determinada pela presença de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica por ecocardiograma com estudo de Doppler.

Para determinação de DAP foi utilizado o ITB - relação entre pressão arterial sistólica da artéria pediosa ou tibial posterior e pressão arterial sistólica artéria braquial. Considerou-se a presença de DAP quando o valor de ITB era ≤ 0.9 .

Segundo o laboratório do Hospital Pêro da Covilhã os valores de referência dos marcadores analíticos são os que se seguem:

Lipoproteína A

LpA < 30 mg/dL

Colesterol Total

$100 \leq CT < 200$ mg/dL

Colesterol LDL

LDL < 100 mg/dL

Colesterol HDL

$$40 < \text{HDL} \leq 60 \text{ mg/dL}$$

Triglicéridos

$$60 \leq \text{TG} < 200 \text{ mg/dL}$$

Ácido úrico

Mulheres

$$2.4 \leq \text{Ác. Úrico} < 5.4 \text{ mg/dL}$$

Homens

$$3.4 \leq \text{Ác. Úrico} < 7.0 \text{ mg/dL}$$

Janela temporal utilizada

Os doentes foram convocados nas consultas de hipertensão arterial que decorreram entre Janeiro e Novembro de 2015. Os dados foram recolhidos entre Janeiro de 2015 e Janeiro de 2016 à medida que os resultados dos MCD ficavam disponíveis.

Limitações metodológicas

O estudo foi feito na sequência das consultas externas de HTA e os MCD foram requisitados de acordo com o quadro clínico do doente em questão, pelo que nem todas as variáveis foram consideradas necessárias em todos os doentes analisados. Além disso, a execução e, conseqüentemente, os resultados dos MCD ficaram condicionados pela periodicidade necessária das consultas e pela data de realização dos MCD determinadas pela disponibilidade dos laboratórios do hospital.

Métodos estatísticos

A análise de dados foi realizada com recurso ao programa SPSS (versão 22). As estatísticas descritivas para as variáveis quantitativas são apresentadas sob a forma de média (M) e desvio padrão (DP) e para as variáveis qualitativas sob a forma de frequências absolutas (n) e percentagens (%), denominadas prevalências, seguindo a sugestão de Field (22).

A distribuição das variáveis foi analisada com recurso à observação dos histogramas e à estatística Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$), conforme sugestão de Maroco (23), rejeitando normalidade de distribuição para $p < 0.05$. Devido à ausência de normalidade nas variáveis

foram utilizadas estatísticas não paramétricas para realizar a comparação por grupos: teste Mann-Whitney (comparação de 2 grupos) (23).

A relação entre variáveis qualitativas foi medida com o teste qui-quadrado (χ^2), ou Fisher (tabelas 2x2), quando não foi cumprido o pressuposto necessário à realização do teste χ^2 (máximo de 20% de células com frequência esperada < 5) (24).

Para analisar o risco de doença foi utilizada a regressão logística tendo como variável dependente (VD) a HTN e variáveis independentes (VI) a cardiopatia hipertensiva e o ácido úrico. Foram determinados os riscos (*Odds Ratio* - OR) e os intervalos de confiança a 95% para o risco (IC 95%). Foi construído um modelo multivariável, seguindo a metodologia *Backward*, que remove passo a passo as VI não significativas, tendo como critério o p-valor mais elevado, sendo essa variável retirada e calculado um novo modelo. Este método segue um processo algorítmico e cessa quando todas as variáveis apresentam uma contribuição estatisticamente significativa ($p < 0.05$) para explicar a variável dependente (24).

Não foi construído qualquer modelo logístico preditor de DAP pois nenhum dos fatores de risco estudados foi estatisticamente significativo nas análises exploratórias preliminares.

Resultados

Foram originalmente estudados 183 indivíduos, 54.6% do feminino e 45.4% do sexo masculino, com média de idades de 61.36 anos (DP= 12.59).

Para a construção dos modelos logísticos que tinham HTN como variável dependente foram utilizados os 117 doentes, em que se dispunha desta informação (prevalência de 66.7% de HTN). O mesmo sucedeu na DAP, tendo sido utilizados 67 doentes (23.9% de prevalência de DAP).

Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre sexo e HTN ($\chi^2_{(1)}= 1.12$, $p=.29$) ou DAP ($\chi^2_{(1)}= 0.04$, $p=.84$).

Também não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre HTN e DAP ($\chi^2_{(1)}= 0.11$, $p=.75$).

Tabela 1: Relação entre Sexo, HTN e DAP

	Total	Sexo		HTN	
HTN		Feminino	Masculino	Sem HTN	Com HTN
<i>Sem HTN</i>	39 (33.3%)	25 (37.3%)	14 (28.0%)	-	-
<i>Com HTN</i>	78 (66.7%)	42 (62.7%)	36 (72.0%)	-	-
$\chi^2_{(1)}$		$\chi^2_{(1)}= 1.12$, $p=.29$			
DAP					
<i>Sem DAP</i>	51 (76.1%)	24 (75.0%)	27 (77.1%)	13 (72.2%)	32 (76.2%)
<i>Com DAP</i>	16 (23.9%)	8 (25.0%)	8 (22.9%)	5 (27.8%)	10 (23.8%)
$\chi^2_{(1)}$		$\chi^2_{(1)}= 0.04$, $p=.84$		$\chi^2_{(1)}= 0.11$, $p=.75$	

Dos 161 doentes em que foi realizada ecografia foi determinada uma prevalência de 55.9% de doentes com cardiopatia hipertensiva, correspondendo a 90 indivíduos. A presença de cardiopatia hipertensiva apresentou uma relação marginalmente significativa com HTN ($p=.09$).

Dos doentes com cardiopatia hipertensiva, 74.2% tinham HTN, em contraste com 58.5% dos doentes sem cardiopatia hipertensiva que tinham HTN.

Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre a prevalência de cardiopatia hipertensiva e DAP ($p=.58$).

Tabela 2: Relação entre Cardiopatia hipertensiva e HTN e DAP

Cardiopatia hipertensiva		
HTN	Sem cardiopatia hipertensiva	Com cardiopatia hipertensiva
<i>Sem HTN</i>	17 (41.5%)	17 (25.8%)
<i>Com HTN</i>	24 (58.5%)	49 (74.2%)
$\chi^2_{(1)}$	$\chi^2_{(1)} = 2.88, p=.09^\dagger$	
DAP		
<i>Sem DAP</i>	19 (79.2%)	27 (73.0%)
<i>Com DAP</i>	5 (20.8%)	10 (27.0%)
$\chi^2_{(1)}$	$\chi^2_{(1)} = 0.30, p=.58$	

$^\dagger p < .10$

Na tabela 3 que se segue são apresentados os resultados dos valores analíticos nos doentes por condições de HTN e DAP. Os valores analíticos analisados foram Proteína C-reativa (PCR), Lipoproteína a (LpA), Colesterol total (CT), Colesterol LDL (LDL), Colesterol HDL (HDL), Triglicéridos (TG) e Ácido úrico.

Não foram encontrados resultados estatisticamente significativos na comparação de qualquer dos valores analíticos por DAP.

Foi encontrado um resultado marginalmente significativo no ácido úrico em HTN ($p=.097$), com resultados mais elevados dos doentes do sexo masculino com HTN ($M=6.64$, $DP=1.19$).

Foi também encontrado um resultado marginalmente significativo na comparação por DAP ($p=.088$) com resultados mais elevados nos homens com DAP ($M=7.13$, $DP=1.42$).

Tabela 3: Comparação dos valores analíticos por HTN e DAP (Teste Mann-Whitney)

<u>Valor analítico</u>	HTN			<u>P</u>	DAP		
	<u>Total</u>	<u>Sem HTN</u>	<u>Com HTN</u>		<u>Sem DAP</u>	<u>Com DAP</u>	<u>P</u>
PCR	0.38 (1.14)	0.59 (2.22)	0.37 (0.63)	.36	0.38 (0.55)	0.23 (0.19)	.55
LpA	24.23 (40.61)	31.04 (55.82)	17.41 (24.55)	.48	25.87 (49.22)	22.70 (30.95)	.81
CT	187.47 (42.32)	192.49 (49.01)	184.37 (45.15)	.65	177.60 (40.24)	167.75 (54.82)	.84
LDL	111.43 (35.83)	114.88 (45.77)	108.69 (32.64)	.82	103.87 (36.51)	103.00 (28.11)	.92
HDL	53.35 (15.04)	53.34 (14.43)	53.71 (15.48)	.81	51.30 (13.08)	52.50 (17.89)	.85
TG	140.03 (90.59)	135.57 (67.03)	146.42 (116.07)	.73	140.57 (93.67)	111.73 (47.20)	.51
Ác. úrico M	5.11 (1.43)	4.72 (0.86)	5.20 (1.54)	.29	4.94 (1.32)	5.45 (1.71)	.58
Ác. úrico H	6.30 (1.46)	5.75 (1.71)	6.64 (1.19)	.097	6.04 (1.53)	7.13 (1.42)	.088

Na tabela 4 fez-se uma relação dos valores analíticos normais/alterados com HTN e DAP. Com esta apenas foi encontrada uma diferença marginalmente significativa em HTN, no ácido úrico ($p=.06$), confirmando os resultados da Tabela 3, uma vez que foram encontrados 38.5% de doentes com HTN e ácido úrico elevado vs 20% de doentes sem HTN e ácido úrico elevado.

Tabela 4: Relação dos valores analíticos normais/alterados com HTN e DAP (Teste χ^2)

<u>Valor analítico</u>	<u>Total</u>	<u>HTN</u>		<u>P</u>	<u>DAP</u>		<u>P</u>
		<u>Sem HTN</u>	<u>Com HTN</u>		<u>Sem DAP</u>	<u>Com DAP</u>	
PCR							
Normal	106 (85,5%)	27 (93,1%)	50 (84,7%)	.23	38 (86,4%)	14 (100,0%)	.17
Elevado	18 (14,5%)	2 (6,9%)	9 (15,3%)		6 (13,6%)	0 (0,0%)	
Lpa							
Normal	166 (90,7%)	32 (82,1%)	70 (89,7%)	.24	42 (82,4%)	13 (81,3%)	.59
Elevado	17 (9,3%)	7 (17,9%)	8 (10,3%)		9 (17,6%)	3 (18,8%)	
CT							
Normal	115 (67,6%)	22 (62,9%)	50 (68,5%)	.56	31 (66,0%)	13 (81,3%)	.20
Elevado	55 (32,4%)	13 (37,1%)	23 (31,5%)		16 (34,0%)	3 (18,8%)	
LDL							
Normal	71 (42,8%)	16 (47,1%)	30 (42,3%)	.64	25 (54,3%)	11 (68,8%)	.32
Elevado	95 (57,2%)	18 (52,9%)	41 (57,7%)		21 (45,7%)	5 (31,3%)	

Existe, ou não, uma relação entre hipertensão arterial noturna e doença arterial periférica?

HDL						
Normal	142 (84,5%)	29 (82,9%)	61 (83,6%)		40 (87,0%)	12 (75,0%)
Baixo	26 (15,5%)	6 (17,1%)	12 (16,4%)	.93	6 (13,0%)	4 (25,0%)
						.23
TG						
Normal	140 (83,3%)	30 (85,7%)	61 (83,6%)		39 (84,8%)	14 (93,3%)
Elevado	28 (16,7%)	5 (14,3%)	12 (16,4%)	.77	7 (15,2%)	1 (6,7%)
						.36
Ácido úrico						
Normal	106 (67,5%)	28 (80,0%)	40 (61,5%)		31 (72,1%)	9 (60,0%)
Elevado	51 (32,5%)	7 (20,0%)	25 (38,5%)	.06 [†]	12 (27,9%)	6 (40,0%)
						.38

[†]p<.10; Ácido úrico: valores normais - mulheres [2.4-5.4]; homens [3.4-7.0]; Valores elevados - mulheres ≥5.4; homens ≥7.0

Tendo em conta os resultados obtidos na relação das variáveis HTN e DAP determinou-se a construção de um modelo de regressão logística multivariável tendo como variável dependente a HTN e variáveis independentes a cardiopatia hipertensiva ($p=.09$) e o ácido úrico ($p=.004$), enquanto variável quantitativa. (Tabela 5)

O ácido úrico foi a única variável cujo resultado foi estatisticamente significativo, $OR= 1.50$, $p=.01$, $IC\ 95\% = (1.09; 2.08)$. Este resultado sugere que a probabilidade de um indivíduo desenvolver hipertensão noturna aumenta 50% por cada unidade de ácido úrico registada no seu sistema. (Tabela 5)

Tabela 5: Modelos de regressão logística multivariável para HTN

		OR	p-valor	IC 95%
Modelo 1	Cardiopatia hipertensiva			
	Não	1	1	1
	Sim	1.70	$p=0.27$	(0.67; 4.33)
	Ácido úrico	1.47	$p=0.02^*$	(1.06; 2.03)
Modelo 2	Ácido úrico	1.50	$p=0.01^*$	(1.09; 2.08)

* $p<.05$

Não foi construído qualquer modelo preditivo para DAP, uma vez que não foi encontrada qualquer significância estatística em nenhum dos fatores de risco investigados.

Discussão

Após a análise dos dados recolhidos verifica-se que não há uma relação entre HTN e DAP na amostra analisada, sendo que apenas 23,8% dos doentes sofriam das duas condições em simultâneo. A ausência de relação entre estas duas variáveis é possivelmente explicada pelo mecanismo fisiopatológico distinto das duas condições.

A DAP é causada principalmente pelo desenvolvimento de placas ateroscleróticas na parede vascular das artérias dos membros inferiores (13). Estas placas de ateroma vão ocluindo gradualmente o lúmen vascular, o que causa um défice da entrega de oxigénio aos tecidos distalmente à obstrução e leva, conseqüentemente, à isquémia tecidual (13, 26). Dentre alguns contribuintes para o seu desenvolvimento encontra-se a HTA, a dislipidemia, a *diabetes mellitus* e o tabagismo (13, 26). Apesar da ligação íntima entre HTA e o progressivo desenvolvimento de placas de ateroma, nesta população e tendo em conta a HTN, não se pode assumir que exista um papel causal da HTN, por si só, no desenvolvimento de DAP. Do mesmo modo, a DAP não parece ser um achado que se associe de forma causal a uma maior prevalência de HTN.

A HTN pode existir num quadro de hipertensão arterial global, com valores de PA elevados tanto durante o dia como durante a noite ou pode existir sob a forma de HTN isolada (27). Existem várias teorias que tentam explicar o mecanismo subjacente à HTN ou ao estado *non-dipping*. A primeira teoria defende que indivíduos com menor excreção urinária diária de sódio têm maiores valores de PA noturna e quando sujeitos a dietas com restrição de sódio têm melhoria nos valores hipertensivos noturnos (12, 28). Esta hipótese implica não só uma ingestão excessiva de cloreto de sódio na dieta mas também uma incapacidade renal de manter a excreção normal do mesmo (12, 28). Ainda à luz da desregulação renal do metabolismo do sódio há autores que defendem um papel para os efeitos antinatriuréticos associados à posição de decúbito assumida durante a noite, que prevalece sob a capacidade de excretora renal de sódio (12, 28). Finalmente, outra das teorias mais defendidas para a ocorrência de HTN é um aumento da excitação simpática noturna, ao contrário do que ocorre durante o ciclo do sono normal em que há uma inibição do sistema nervoso simpático (26, 27, 28). A redução do *output* parassimpático parece contribuir para o estado *non-dipping* (27). No entanto, a causa que leva a este desequilíbrio simpáticovagal ainda não é completamente conhecida (27).

No que diz respeito à relação que a DAP poderia estabelecer com os outros marcadores de risco avaliados é possível verificar que, entre os doentes que realizaram o ITB, todos tinham valores de PCR dentro do normal e a presença de dislipidemia não atingiu valores significativamente estatísticos. Não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre cardiopatia hipertensiva e DAP. Foi, no entanto, encontrado um resultado marginalmente significativo nos valores de ácido úrico entre a amostra masculina - aqueles com DAP tinham valores médios de ácido úrico mais elevados do

que as suas contrapartes sem DAP. Embora os fatores de risco para o desenvolvimento de DAP estejam estabelecidos, como supracitado, esta relação não foi provada na nossa análise.

No que diz respeito à associação de HTN com os outros marcadores de risco, um dado estatisticamente significativo foi a ocorrência de valores de ácido úrico elevados neste grupo de doentes. Os valores de ácido úrico são significativamente mais altos em indivíduos com HTN, o que se traduz num aumento de 50% na probabilidade de um indivíduo desenvolver HTN por cada unidade de ácido úrico. Este resultado na população de doentes do HPC vai de encontro a estudos que mostram que o ácido úrico é um fator de risco independente para a HTA e que os seus níveis se relacionam negativamente com a descida da PA sistólica e diastólica durante a noite (29). Verificou-se também uma relação marginalmente significativa entre HTN e cardiopatia hipertensiva: dos doentes com cardiopatia hipertensiva, 74,2% tinham HTN. Pelo contrário, não foi provada mais nenhuma relação estatisticamente significativa que permita tirar associações fiáveis para aplicar em grande escala, o que reflete a grande variabilidade inter-individual nos restantes marcadores de risco cardiovascular analisados (PCR, LpA, CT, LDL, HDL, Tg), pelo menos nesta amostra analisada.

Nos casos em que se verificou a presença simultânea de HTN e DAP podemos inferir que serão resultados aleatórios, que se mostram alterados num contexto de uma síndrome metabólica em que diversos mecanismos fisiopatológicos contribuem de forma interconectada, mas independente, para o desenvolvimento dos múltiplos marcadores de risco cardiovascular. Outra hipótese para a ausência de relação entre HTN e DAP foi o curto espaço temporal em que decorreu a análise, que pode ter sido insuficiente para se verificar uma relação se viria a estabelecer

A grande prevalência de HTN nesta amostra da população (78 em 117 doentes em que se dispunha desta informação) alerta para a importância da MAPA no controle dos perfis hipertensivos, que de outro modo se acreditavam controlados.

Como limitações apontamos o tempo extenso entre a requisição do MCD e a sua execução; a aplicação do estudo em contexto de consulta externa, em que se ajustou a requisição dos MCD à necessidade clínica real do paciente; à utilização consciente dos recursos hospitalares, que limitaram a execução de todos os MCD a todos os doentes; o facto de não se ter tido em conta o impacto de medicação antihipertensiva e/ou antilipidémica e/ou outras; e o espaço temporal em que se fez o estudo.

No futuro, e tendo esta hipótese como ponto de partida, será útil levar a cabo um estudo de *follow-up* de longa duração, em ambiente controlado, requisitando a todos os participantes todos os MCD necessários. Será prudente avaliar igualmente o impacto que a medicação antihipertensiva, anti-lipidémica ou outras têm nos diferentes perfis de risco. A presença de *diabetes mellitus*, os hábitos tabágicos e alcoólicos e os estilos de vida seriam outras variáveis a ter em conta numa análise futura. Com um estudo longitudinal de longa duração pode ser possível verificar se todos os doentes com HTN eventualmente desenvolvem DAP, ou vice-versa, ou se permanecem duas entidades distintas e independentes. Especula-se

que a presença concomitante de HTN e DAP funcione de maneira sinérgica no aumento do risco cardiovascular, sendo uma questão a estudar posteriormente, verificando se a longo prazo os doentes com ambas as condições têm uma maior incidência de eventos cardiovasculares adversos.

Conclusão

Não se provou uma associação entre HTN e DAP, que parecem ser duas entidades distintas e independentes, que surgem de forma ocasional. Quando estas duas entidades estão presentes parecem ocorrer de maneira aleatória e não seguem um padrão de associação expectável de onde se possa retirar um modelo preditivo.

Apesar de não ter sido possível encontrar uma relação de causa-efeito entre HTN e DAP, a presença destes marcadores de risco, mesmo que de forma independente, associa-se a um aumento de risco cardiovascular que merece atenção e intervenção reforçada por parte dos clínicos.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkiva R, Baker G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis A, Nilsson P, Ruilope L, Schmieder R, Siernes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal Hypertens*, 2013; 31:1281-1357.
2. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. WHO/DCO/WHD/2013. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
3. Macedo M, Ferreira R. A hipertensão arterial nos cuidados de saúde primários, em Portugal: contributo para o conhecimento epidemiológico da população em 2013. *Factores de risco*. 2015 Abril; 36,47-56
4. Sociedade portuguesa de Hipertensão. Portuguese hypertension and salt study, [internet] 2012 [citado a 27 Mar 2016]. Disponível em: http://www.sphta.org.pt/files/physa_study_slides_sph-v2.pdf
5. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment. *Am J Hypertens*. 2010;23:941-948.
6. Verdecchia, P., Porcellati, C., et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
7. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-2189.
8. Chatzistamatiou EI, Moustakas GN, Veioglanis S, Papoutsis D, Memo G, Tsioufis C, Avgeropoulou A, Stefanadi C, Kallikazaros I. Nocturnal hypertension: poor correlation with office blood pressure but strong prognostic factor for target organ damage. *Hellenic J Cardiol*. 2012; 53: 263-272.

9. Yokota H, Imai Y, Tsuboko Y, Tokumaru A, Fujimoto H, Harada K. Nocturnal blood pressure pattern affects left ventricular remodeling and late gadolinium enhancement in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *PLoS One*. 2013; 8(6):e67825.
10. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Nighttime Blood Pressure and New-Onset Left Ventricular Hypertrophy: Findings From the Pamela Population. *Hypertension*. 2013; 62: 78-84.
11. Yan L, Wang J. Nocturnal Hypertension: A Disease Masked in the Dark. *Hypertension*. 2013; 61: 278-283.
12. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Bonnie K, Diedrich A, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I. Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. *Hypertension*. 2009; 53:363-369.
13. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738 -743.
14. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The longterm prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529-535.
15. Menezes JD, Fernandes J, Carvalho C, Barbosa J, Mansilha A. Estudo da prevalência da doença arterial periférica em Portugal. *Angiologia e Cirurgia vascular*. 2009; 5(2): 59 -68.
16. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 159:333-341.
17. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Ver*. 2008; 4:101-106.

18. McDermott MM. Ankle-brachial index screening to improve health outcomes: where is the evidence? *Ann Intern Med.* 2013; 159: 362-363.
19. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes MA, Hiatt WR, Johansson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux P-M, Stoffers J. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-2909.
20. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MCW, Fowkes FGR. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2004;110:3075-3080.
21. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, Kröger K, Lauterbach K, Berger K, Weimar C, Kälsch HI, Moebus S, Jockel KH, Bauer M, Erbel R; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group: Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 233:545-550.
22. Hasimu B, Hu D, Ma W, Yu J, Li Z, Li J. Ankle-brachial index as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in 3733 Chinese patients with high cardiovascular risk. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2010 March; 7 (1): 7-10.
23. Field, A. *Discovering Statistics Using SPSS (2nd ed.)*. London: Sage; 2005.
24. Mesquita, E. *Estudos bioestatísticos em leucemias mieloides agudas e linfomas*. [Tese de Mestrado] Universidade do Minho: Escola de Ciências, 2013.
25. Maroco, J. *Análise estatística com utilização do SPSS*. Lisboa: Edições Sílabo; 2003.
26. Piccinato CE, Cherri J, Moriya T. Hipertensão e doença arterial periférica. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(3):306-15.
27. Friedman O, Logan AG. Can nocturnal hypertension predict cardiovascular risk? *Integrated BP Control* 2009; 2:25-37.

28. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension*. 2013;61:278-283.

29. Turak O, Ozcan F, Tok D, İşleyen A, Sokmen E, Tasoglu I, Aydogdu S, Sen N, McFann K, Johnson RJ, Kanbay M. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens*. 2013; 15:7-13.

Anexos

Consentimento informado

Carolina Chálim Rebelo, estudante de Medicina, na Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior - encontra-se a realizar um trabalho de investigação com o tema “Existe, ou não, uma relação entre hipertensão noturna e doença arterial periférica?”, e vem pedir a sua colaboração neste estudo. Informo que a sua participação é voluntária. Pode desistir a qualquer momento. Se desistir nunca vai ser prejudicado nos cuidados de saúde prestados pelo CHCB, EPE; a sua privacidade será respeitada, todos os dados recolhidos serão confidenciais (nome, idade, morada, etc nunca serão revelados) e não serão fornecidas quaisquer compensações.

Objetivo do trabalho de investigação: Perceber se há alguma relação entre hipertensão noturna (pressão arterial alta durante a noite) e doença arterial periférica (um tipo de doença das veias e artérias).

Critérios de inclusão: Utentes com hipertensão em que seja útil realizar um exame que mede a pressão arterial durante 24h (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA))

Critérios de exclusão: Não aplicável

Procedimentos necessários: Medir a pressão arterial durante 24h, durante todo o dia e toda a noite, com um aparelho automático, que permite fazer uma vida normal. E medir a pressão arterial no braço e no tornozelo, com um aparelho parecido ao usado nas consultas habituais.

Risco / Benefício da sua participação: Não aplicável

Duração da participação no estudo: Desde a consulta até ter os resultados do exame das 24h e da pressão arterial do tornozelo e do braço.

Contactos para esclarecimento de dúvidas: +351 912857015

Consentimento Informado - Aluno / Investigador

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- * Entregou esta informação;
- * Explicou o propósito deste trabalho;
- * Explicou e respondeu a todas as questões e dúvidas apresentadas pelo participante ou representante legal.

Nome do Aluno / Investigador (Legível)

_____ / ____ /

Assinatura do Aluno / Investigador

Data

Consentimento Informado - Participante

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- * O Sr. (a) leu e percebeu todas as informações deste estudo, e teve tempo para pensar se aceita participar ou não;
- * Percebeu a resposta a todas as suas questões;
- * Se não percebeu qualquer das palavras ou frases, pediu ao aluno/investigador uma explicação, e este explicou e esclareceu todas as dúvidas;
- * O Sr. (a) recebeu uma cópia desta informação, para a manter consigo.

Nome do Participante (Legível)

Representante Legal

_____ / ____ / ____

(Assinatura do Participante ou Representante Legal)

Data

Declaração de autorização pela Comissão de Ética

Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
Gabinete de Investigação e Inovação
13 JAN. 2015

Parecer ok/ok

Parecer:	Despacho: <i>[Assinatura]</i> Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco	Assinaturas: Vogal do C.A. Prof. Doutor Miguel Castelo Branco Vogal do C.A. Prof.ª Dr.ª Angélica Almeida Vogal do C.A. Técnicos Superiores Química Substâncias Diretora Clínica Dra. Rosa Maria Ballesteros Enfermeira Chefe Dra.ª Antónia João Rodrigues
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 112/2014 - "Existe, ou não, uma relação entre hipertensão noturna e doença arterial periférica?".		
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração.	N.º 122/GII	
DE: Gabinete de Investigação e Inovação.	Data 19/12/2014	
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Carolina Chálim Rebelo, aluna do Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Existe, ou não, uma relação entre hipertensão noturna e doença arterial periférica?", a realizar no Serviço de Medicina – Consulta de Hipertensão deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º78/2014 emitido pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, <i>peço</i></p> <p><i>?</i> O Gabinete de Investigação e Inovação</p> <p><i>Rosa Saraiva</i> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>Carolina Rebelo Investigador 112/2014 Validade: Novembro 2014 a Novembro 2015</p>		

Pág. 1 / 1

Certificado de apresentação de Comunicação Oral no 10º Congresso Português de Hipertensão Arterial e Risco Cardiovascular Global (*International Meeting on Hypertension and Global Cardiovascular Risk*)



10º CONGRESSO PORTUGUÊS DE HIPERTENSÃO E RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL
International Meeting on Hypertension and Global Cardiovascular Risk

25 a 28
FEVEREIRO 2016
Fórum Marina Vitória - Algarve
www.sphta.org.pt

CERTIFICADO

Para os devidos efeitos e a pedido do(a) interessado(a) se declara que o/a Prof/Dr(a) **Carolina Rebelo**, da Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior, apresentou a **Comunicação Oral** com o título: **“Diagnóstico Ecocardiográfico de Cardiopatia Hipertensiva: Relação com Marcadores de Risco Cardiovascular?”** integrada no **Programa Científico** do Congresso, no(a) **Quinta-feira, 25 de Fevereiro, 14:30 horas, Sala Fénix 3**, tendo sido Moderadores o(s)/a(s) Prof/Dr(s)/a(s): **Rasiklal Ranchhod & Mafalda Santos** e cujos Co-autores foram o(s)/a(s) Prof/Dr(s)/a(s): **Manuel Carvalho Rodrigues, Luis Bronze e Miguel Castelo-Branco**.

Lisboa, 1 de Março de 2016


José Mesquita Bastos
Presidente do Congresso


Manuel de Carvalho Rodrigues
Presidente da Comissão Organizadora