



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA**  
**SAÚDE**

**CLÁUDIA PATRÍCIA SOUZA TELES**

**PREDIÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM**  
**HIPERTENSOS E NORMOTENSOS COM ANATOMIA**  
**CORONARIANA CONHECIDA E ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

ARACAJU

2015

**CLÁUDIA PATRÍCIA SOUZA TELES**

**PREDIÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM  
HIPERTENSOS E NORMOTENSOS COM ANATOMIA  
CORONARIANA CONHECIDA E ISQUEMIA  
MIOCÁRDICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joselina Luzia Menezes Oliveira

ARACAJU

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Teles, Cláudia Patrícia Souza

T269 Predição de eventos cardiovasculares em hipertensos e normotensos com anatomia coronariana conhecida e isquemia miocárdica / Cláudia Patrícia Souza Teles ; orientadora Joselina Luzia Menezes Oliveira. – Aracaju, 2015.

71 f. il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2015.

1. Doenças cardiovasculares. 2. Hipertensão arterial sistêmica. 3. Doença arterial coronária. 4. Prognóstico. I. Oliveira, Joselina Luzia Menezes. II. Título.

CDU 616.1

**CLÁUDIA PATRÍCIA SOUZA TELES**

**PREDIÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM HIPERTENSOS  
E NORMOTENSOS COM ANATOMIA CORONARIANA CONHECIDA  
E ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Joselina Luzia Menezes Oliveira

---

1º.Examinador: Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Santos

---

2º. Examinador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Carla Raquel Pereira Oliveira

**PARECER**

---

---

---

---

# DEDICATÓRIA

A Deus, “...porque dEle é a sabedoria e a força. Ele muda os tempos e as horas; Ele remove os reis e estabelece os reis; é Ele quem dá a sabedoria aos sábios e o entendimento aos entendidos. Ele revela o profundo e o escondido...” (Dn.2. 20-22).

## AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Senhor, por ser minha Luz, minha Força e mostrar o caminho certo nas horas incertas.

A minha família, em especial meus pais (*in memoriam*), irmãos, cunhadas e sobrinhos, pela generosidade, amor, companheirismo e apoio incondicional. Sem vocês tudo seria mais difícil e menos colorido. Nenhuma palavra é capaz de descrever o que sinto por vocês. Sou grata a Deus por tamanha bênção.

Ao meu amor, pelo incentivo, carinho e compreensão.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joselina Luzia Menezes Oliveira, pelo incentivo ao meu ingresso no mestrado e pela dedicação do seu tempo para orientação desta pesquisa.

À Profa. Dra. Carla Raquel Pereira Oliveira, Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho, Prof. Dr. Antonio Carlos Sousa Sobral, e Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Santos, por estar presente na minha vida acadêmica e profissional, confiando no meu potencial e me apoiando. Suas sugestões foram valiosas para esta pesquisa.

Aos pacientes, por terem dispensado parte do tempo para contribuir com suas informações.

A todos os amigos que, de alguma forma, ajudaram-me nesta etapa acadêmica.

A esta universidade e seu corpo docente, que oportunizaram a janela de mais uma conquista.

# EPÍGRAFE

“O importante é não parar de questionar”.  
Albert Einstein

## RESUMO

**Introdução:** As doenças do aparelho circulatório são as principais causas de morbimortalidade no mundo. Elas são responsáveis por 18 milhões de mortes ao ano, sendo a doença arterial coronária (DAC) e doenças cerebrovasculares (DCV) responsáveis por 2/3 destes, e por aproximadamente 22% dos 55 milhões de óbitos/ano por todas as causas. Dentre seus fatores de risco modificáveis, a hipertensão arterial sistêmica é considerada de grande importância. Entretanto, existe uma relação linear entre o risco de morte por causa vascular e valores da pressão arterial, mesmo dentro do espectro considerado normal. **Objetivos:** Avaliar possíveis preditores de eventos cardiovasculares maiores em normotensos (Nts) e hipertensos (Hts) com anatomia coronariana conhecida e isquemia miocárdica detectada mediante ecocardiografia sob estresse físico (EEF); e comparar características clínicas e antropométricas, ergométricas, ecocardiográficas e cineangiocoronariográficas entre os grupos. **Pacientes e Métodos:** Trata-se de uma coorte retrospectiva de 423 pacientes (Nts= 143 e Hts = 280) que foram submetidos à EEF entre janeiro de 2001 a novembro de 2014 e posteriormente realizaram cineangiocoronariografia. A pesquisa de eventos foi realizada mediante contato telefônico e busca ativa de informações em prontuários ambulatoriais dos médicos assistentes. Na análise estatística, variáveis categóricas foram analisadas mediante teste do qui-quadrado. Variáveis numéricas apresentaram-se em médias e desvio-padrão. Para distribuição normal utilizou-se teste t de Student. Foram utilizadas também curvas de sobrevida Kaplan-Meier, teste de log-rank e Modelos de regressão de Cox. Adotou-se como critério de significância valor bicaudal de  $p < 0,05$ . **Resultados:** A idade média dos pacientes foi  $58,8 \pm 10,9$  anos, sendo 208 (49,2%) homens e 215 (50,8%) mulheres. Observou-se diferença quanto à idade ( $55,76 \pm 11,4$  anos X  $60,36 \pm 10,39$  anos;  $p < 0,0001$ ), IMC ( $26,44 \pm 3,6$  Kg/m<sup>2</sup> X  $28,42 \pm 4,53$  Kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ), *diabetes mellitus* (22,97% X 77,03%;  $p = 0,03$ ), dislipidemia (27,06% X 72,94%,  $p < 0,0001$ ); revascularização miocárdica prévia (17,07% X 82,93%;  $p = 0,01$ ), história familiar de DAC (28,83% X 71,17%;  $p = 0,003$ ), uso de IECA ou BRA (2,04% X 97,96%;  $p < 0,0001$ ) e uso de betabloqueadores (22,61% X 77,39%;  $p = 0,003$ ). Os Hts apresentaram maior índice de massa ventricular esquerda ( $89,86 \pm 23,88$  g/m<sup>2</sup> X  $96,94 \pm 24,99$  g/m<sup>2</sup>;  $p = 0,005$ ), atingiram menor estágio na esteira ergométrica ( $3,03 \pm 1,05$  X  $2,68 \pm 0,97$ ;  $p = 0,004$ ) e apresentaram maior frequência de DAC (28,57% X 71,43%;  $p = 0,008$ ). Ocorreram 103 eventos, 25 (24,3%) nos Nts e 78 (75,7%) nos Hts,  $p = 0,019$ . A curva de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou prognóstico significativamente pior no grupo de Hts e também nos portadores de DAC. No teste de log-rank, ao estratificar ocorrência de eventos para DAC, a diferença entre os grupos desapareceu. Na regressão de Cox estratificada para DAC, apenas o gênero masculino apresentou significância estatística. **Conclusão:** Embora os Hts tenham apresentado mais eventos, independente dos níveis pressóricos, em ambos os grupos os preditores de eventos cardiovasculares foram DAC e o gênero masculino.

Palavras chaves: Hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronária, prognóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the main causes of morbidity and mortality in the world. They account 18 million deaths a year; coronary atherosclerotic disease (CAD) and cerebrovascular disease (CVD) account for 2/3 of these, and about 22% of the 55 million deaths from all causes. Among its modifiable risk factors, systemic arterial hypertension (SAH) is considered of great value. However, there is a linear relationship between the risk of death because of vascular causes and blood pressure values, even within the normal range.

**Objectives:** Evaluate the prediction of major cardiovascular events (ECM) in normotensive (Nts) and hypertensive (Hts) patients, with known coronary anatomy and myocardial ischemia detected by the exercise stress echocardiography (ESE ); and compare clinical characteristics, anthropometric, ergometric, echocardiographic and coronary angiography between groups.

**Patients and Methods:** This was a retrospective cohort of 423 patients (Nts = 143 and Hts = 280) who underwent ESE from January 2001 to November 2014 and subsequently underwent to a coronary angiography. The event search was conducted by telephone calls and active search for information in outpatient medical records of their physicians. On the statistical analysis, categorical variables were analyzed by chi-square test. Numeric variables presented in mean and standard deviation. For normal distribution, we used the Student t test. Were also used survival Kaplan-Meier curves, log-rank test and Cox regression models. We adopted two-tailed value significance criterion of  $p < 0.05$ .

**Results:** The mean age of patients was  $58.8 \pm 10.9$  years, and 208 (49.2%) men and 215 (50.8%) women. When comparing Nts and Hts, there was difference in age ( $55.76 \pm 11.4$  and  $60.36 \pm 10.39$ ;  $p < 0.0001$ ), BMI ( $26.44 \pm 3.6$  and  $28.42 \pm 4.53$ ;  $p < 0.0001$ ), diabetes mellitus [17 (22.97%) and 57 (77.03%);  $p = 0.03$ ], dyslipidemia [(82 (27.06%) and 221 (72.94%),  $p < 0.0001$ ], previous myocardial revascularization [(7 (17.07%) and 34 (82, 93%),  $p = 0.01$ ], family history of CAD [(79 (28.83%) and 195 (71.17%),  $p = 0.003$ ], use of ACE inhibitors or ARBs [5 (2.04% ) and 240 (97.96%),  $p < 0.0001$ ] and beta-blockers [26 (22.61%) and 89 (77.39%);.  $p = 0.003$ ] The Hts had higher left ventricular mass index ( $89.86 \pm 23.88$  and  $96.94 \pm 24.99$ ,  $p = 0.005$ ), lower stage reached in treadmill ( $3.03 \pm 1.05$  and  $2.68 \pm 0.97$ ,  $p = 0.004$ ) and an increased prevalence of CAD (28.57% vs. 71.43%,  $p = 0.008$ ). There were 103 events, 25 (24.3%) in Nts and 78 (75.7%) in Hts whereas dichotomous variable event, Hts had frequently than Nts (17.48% vs. 27.86%,  $p = 0.019$ ). Kaplan-Meier survival curve showed a significantly worse prognosis not only in Hts group, but also in patients with CAD. In log-rank test to stratify occurrence of events for CAD, the difference between Nts and Hts disappeared. In Cox regression stratified for CAD, only males were statistically significant.

**Conclusion:** Although Hts have presented more events, independent of blood pressure levels in both predictors of cardiovascular events and CAD groups were males.

Key words: Hypertension, coronary artery disease, prognosis.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e antropométricas dos normotensos e hipertensos.....	39
Tabela 2 Características ecocardiográficas dos normotensos e hipertensos.....	40
Tabela 3 Frequência de resultados positivos na EEF dos normotensos e hipertensos.....	40
Tabela 4 Características ergométricas dos normotensos e hipertensos.....	41
Tabela 5 Características cineangiocoronariográficas dos normotensos e hipertensos.....	42
Tabela 6 Comparação dos eventos AVC, IAM, CRM, ATC e óbito dos normotensos e hipertensos.....	43
Tabela 7 Comparação da frequência de eventos totais dos normotensos e hipertensos.....	43
Tabela 8 Modelo mais parcimonioso: HAS, sexo masculino e idade estratificados para DAC.....	47
Tabela 9. Modelo mais complexo: HAS, gênero, idade, FE (%) e IMC estratificados para DAC.....	48

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Ações aterogênicas da angiotensina.....	23
Figura 2. Fluxograma da amostra da população.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCD-NT - *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes–Hypertension*

ACCORD-BP - *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. Effects Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 diabetes mellitus*

ADA - Sociedade Americana de Diabetes

AFFIRMAR - *Risk factors for myocardial infarction in Brazil Study Investigators*

AT1 – receptor da angiotensina 1

AT2 – receptor da angiotensina 2

ATC – angioplastia transluminal da coronária

AVC – acidente vascular cerebral

AVE – acidente vascular encefálico

BRA – bloqueador do sistema renina angiotensina

BRE – bloqueio de ramo esquerdo

CRM – cirurgia de revascularização miocárdica

DAC – doença arterial coronária

DCV – doença cardiovascular

DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DLP - dislipidemia

DM – diabetes mellitus

DP - desvio padrão

ECA – enzima conversora da angiotensina

ECOLAB – laboratório de ecocardiografia

EE – ecocardiografia sob estresse

EEF – ecocardiografia sob estresse físico

EUROPA - *European Trial on Reduction of Cardiac events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*

FS – função sistólica

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation

HR - *hazard ratio*

Hts – hipertensos

HVE – hipertrofia ventricular esquerda

IAM – infarto agudo do miocárdio

IC – incompetência cronotrópica

ICAM-1 – moléculas de adesão intercelular

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IEMVE - índice de escore de motilidade ventricular esquerda

IMC - índice de massa corporal

INTERHEART - *Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction*

LDL - lipoproteína de baixa densidade

MAPA – monitorização ambulatorial da pressão arterial

MCP-1 – moléculas atratoras de monócitos

METs – equivalentes metabólicos

NADH - nicotinamida adenina dinucleótido

NADPH - nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NFK $\beta$  - fator nuclear kappa beta

NNT – número necessário para tratar

NO – óxido nítrico

Nts - normotensos

O<sub>2</sub> - oxigênio

OMS - Organização Mundial da Saúde

PA – pressão arterial

PAD – pressão arterial diastólica

PAS – pressão arterial sistólica

PP – parede posterior

PROGRESS - *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*

SBC – Sociedade Brasileira de cardiologia

SIV – septo interventricular

SVE – sobrecarga ventricular esquerda

TE – teste ergométrico

TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

UFS – Universidade Federal de Sergipe

VCAM-1 - moléculas de adesão das células musculares

VE – ventrículo esquerdo

VO<sub>2</sub>max - consumo de oxigênio máximo.

WHI - *Women's Health Initiative*

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
	2.1 Hipertensão arterial sistêmica.....	17
	2.1.1 Conceito.....	17
	2.1.2 Aspectos epidemiológicos.....	17
	2.1.3 Fatores de risco.....	18
	2.1.4 Níveis pressóricos e risco cardiovascular.....	19
	2.2 Mecanismos aterogênicos da pressão arterial.....	21
	2.2.1 Angiotensina II e estresse oxidativo.....	22
	2.2.2 Angiotensina II e hipercolesterolemia.....	23
	2.2.3 Fator hemodinâmico e aterosclerose.....	24
	2.3 Valor prognóstico da EEF na doença aterosclerótica coronariana.....	24
3	OBJETIVOS.....	28
	3.1 Geral.....	28
	3.2 Específicos.....	28
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	29
	4.1 Delineamento do estudo.....	29
	4.2 Local do estudo.....	29
	4.3 Seleção de pacientes.....	29
	4.4 Registro dos dados clínicos e antropométricos.....	31
	4.5 Registro dos dados ecocardiográficos.....	31
	4.6 Registro dos dados ergométricos.....	33
	4.7 Registro dos dados cineangiocoronariográficos.....	34
	4.8 Seguimento dos pacientes.....	34
	4.9 Aspectos éticos.....	35
	4.10 Análise estatística.....	36
	4.10.1.1 Cálculo do tamanho amostral.....	36
	4.10.1.2 Descrição da metodologia.....	36
5	RESULTADOS.....	38

5.1	Características clínicas e antropométricas.....	38
5.2	Características ecocardiográficas.....	39
5.3	Características ergométricas.....	40
5.4	Características cineangiocoronariográficas.....	41
5.5	Eventos.....	42
5.5.1	Comparação dos eventos ( AVC, IAM, CRM, ATC e óbito) em normotensos e hipertensos.....	42
5.5.2	Análise dos dados.....	43
5.5.2.1	Curva de Kaplan-Meier.....	44
5.5.2.2	Teste de log-rank .....	46
5.5.2.3	Modelo de regressão de COX.....	47
5.6	Seguimento do estudo.....	48
6	DISCUSSÃO.....	49
6.1	Considerações sobre as características clínicas e antropométricas.....	49
6.2	Considerações sobre as características ecocardiográficas.....	50
6.3	Considerações sobre as características ergométricas .....	51
6.4	Considerações sobre as características cineangiocoronariográficas.....	53
6.5	Considerações sobre os eventos.....	53
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	56
8	CONCLUSÃO.....	57
9	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXO A.....	68
	APÊNDICE A.....	69
	APÊNDICE B.....	70
	APÊNDICE C.....	71

# 1 INTRODUÇÃO

As doenças do aparelho circulatório tornaram-se as principais causas de morbidade e mortalidade em país desenvolvido e em um grande número de países em desenvolvimento após o final do século XIX, mediante a transição demográfica. Segundo alguns autores, essa transição evidencia uma “janela de oportunidade” de duas décadas para implementação de ações preventivas, a fim de evitar níveis catastróficos de mortalidade em idade produtiva, bem como suas consequências econômicas<sup>1</sup>.

Segundo a OMS, desde o ano 2000, as principais causas de óbito no mundo são as doenças cardiovasculares (DCV). Elas são responsáveis por 18 milhões de óbitos ao ano, sendo a doença arterial coronária (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) responsáveis por dois terços destes, e por, aproximadamente, 22% dos 55 milhões de óbitos por todas as causas. Estima-se que até 2030 esse número supere 23,6 milhões, especialmente na América Latina, onde 40% dessas mortes ocorrem durante os anos mais produtivos de vida do indivíduo<sup>2,3</sup>.

Atualmente as DCV são responsáveis por 28,7% dos óbitos em países em desenvolvimento e 26,6% nos países desenvolvidos. No Brasil, elas representam um terço de todos os óbitos e quase 30% destes na faixa etária de 20 a 59 anos de idade. São 300 mil óbitos/ano devido a infarto agudo do miocárdio (IAM), AVC, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou morte súbita, de modo que atualmente o país gasta 75% dos recursos destinados à saúde com as DCV<sup>2,4,5</sup>.

Sugere-se que mais de 80% dos casos de mortes relacionadas às DCV, sobretudo a doença aterosclerótica, estejam associados a fatores de risco conhecidos. Dentre estes, destacam-se o *diabetes mellitus* (DM), obesidade, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo e a hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>6</sup>.

É possível que outros fatores de risco também possam ter um papel importante, em combinação com os clássicos na gênese dessas doenças. Incluem-se entre eles, os fenômenos inflamatórios, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, hiper-homocisteinemia, resistência à insulina, fatores genéticos, e alguns autores apontam para condições socioeconômicas como

importante fator determinante<sup>4</sup>. O envelhecimento da população e o estilo de vida moderno também colaboram para que a prevalência de DCV ainda se mantenha expressiva, apesar de nos últimos anos a medicina preventiva, o avanço tecnológico no diagnóstico e na terapêutica terem proporcionado impacto significativo na redução da morbidade e desfechos fatais desta patologia<sup>7,8</sup>.

Dentre os fatores de risco modificáveis a HAS é considerada como um dos mais importantes para DAC e AVC. Entretanto, nos últimos anos alguns autores têm chamado a atenção para a necessidade de rediscussão dos níveis pressóricos considerados ideais, pois parece haver uma relação linear entre o risco de morte por causa vascular e os valores da pressão arterial (PA), mesmo dentro do espectro de valores considerados normais<sup>9</sup>, principalmente quando outras comorbidades, como o DM ou evidência de DCV prévia estão associadas, pois a duplicação do risco causado pelo aumento de 10 mmhg na PA diastólica e 20 mmhg na PA sistólica implica conseqüências clínicas importantes<sup>10,11</sup>.

Por causa do seu grande impacto social, a avaliação precoce da DCV, sobretudo a DAC, tem despertado interesse ao longo do tempo, com o objetivo de identificar, não somente um grupo de indivíduos de alto risco, nos quais intervenções adicionais são necessárias, mas também, selecionar um subgrupo de médio e baixo risco, no qual condutas médicas adicionais durante o seguimento médico corriqueiramente são dispensáveis<sup>12</sup>.

Neste contexto, dentre outros instrumentos, a ecocardiografia sob estresse físico (EEF), é um importante método diagnóstico não invasivo de isquemia e viabilidade miocárdica, e de estratificação de risco de pacientes com DAC<sup>13</sup>. Ao lado da cineangiocoronariografia, elas oferecem informações detalhadas sobre a anatomia coronariana, permitindo delinear prognóstico e traçar a melhor estratégia terapêutica<sup>14,15</sup>.

Alguns estudos já avaliaram valor prognóstico de hipertensos e normotensos portadores de cardiopatia isquêmica mediante EEF, entretanto, poucos foram associados a estudo cineangiocoronariográfico. Desta forma, a presente pesquisa teve como proposta analisar a predição de eventos cardiovasculares em hipertensos e normotensos com anatomia coronariana conhecida e isquemia miocárdica diagnosticada à EEF.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA:**

#### **2.1.1 Conceito.**

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da PA. Está frequentemente relacionada a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais<sup>4,16</sup>.

A pressão arterial é uma variável cuja distribuição na população é gaussiana, isto é, seus valores distribuem-se de modo contínuo e simétrico entre um valor mínimo e um valor máximo, o que torna difícil estabelecer um ponto de corte acima do qual o indivíduo passa a ser considerado hipertenso. Na verdade, a definição de HAS tem, de certo modo, natureza estatística: trata-se de um desvio da normalidade, no qual os níveis pressóricos dos indivíduos acometidos situam-se cronicamente acima de um determinado limite estabelecido por convenção<sup>17</sup>, mediante conhecimento do risco de morbimortalidade da doença, estabelecido por estudos longitudinais e investigações da eficácia da intervenção médica (farmacológica ou não) sobre seu prognóstico<sup>18</sup>. Atualmente, HAS é definida como o aumento dos níveis pressóricos maior ou igual que 140 mmHg para a medida da PA sistólica e/ou igual ou maior que 90 mmHg para a medida da PA diastólica em um indivíduo adulto, em posição sentada, tendo no mínimo três medidas realizadas em consultório, com intervalo de pelo menos 1 minuto, através de técnica correta e utilizando-se aparelho calibrado<sup>4,19</sup>.

#### **2.1.2 Aspectos epidemiológicos.**

Apesar da evolução, da melhoria dos métodos diagnósticos e terapêuticos, não há evidência de diminuição na prevalência de HAS nas últimas quatro décadas. Atualmente,

aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo são hipertensas e estima-se que em 2025, um terço da população mundial (cerca de 1,5 bilhões de pessoas) seja afetada pela doença<sup>20,21</sup>

Estudos populacionais que possam refletir a situação da doença no país como um todo são, em geral, extremamente caros e de abrangência restrita<sup>20</sup>. Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram prevalência maior que 30% e, para valor de PA  $\geq$  140/90 mmHg, alguns estudos encontraram taxa maior que 50% em indivíduos de 60-69 anos e maior que 75% naqueles acima de 70 anos<sup>22,23</sup>. Quanto ao gênero, 35,8% dos homens e 30% das mulheres são acometidos, semelhante a outros países. Revisão sistemática quantitativa de 2003 a 2008, de 44 estudos em 35 países, revelou prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres<sup>24</sup>.

Entretanto, a HAS tem baixas taxas de controle, sendo um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública de que se tem conhecimento. Apesar de método diagnóstico relativamente simples e de baixo custo, aproximadamente 40 a 83% dos hipertensos desconhece o seu diagnóstico, e apenas um terço daqueles que estão em tratamento têm seus níveis tensionais controlados<sup>25</sup>.

### **2.1.3 Fatores de risco.**

A idade avançada é um dos mais importantes fatores de risco para HAS, sendo a faixa etária de maiores de 65 anos a de maior prevalência<sup>22</sup>. Quanto ao gênero, o masculino apresenta maior número de casos até os 50 anos, havendo, em seguida, uma inversão para o gênero feminino, atribuída principalmente à menopausa e à cessação do efeito protetor do estrógeno no sistema cardiovascular, embora ainda haja dúvidas quanto a esse fator causal<sup>26</sup>. Em relação à etnia, a doença é duas vezes mais comum em indivíduos não brancos, e hipertensos negros tendem a ter PA de mais difícil controle e maior índice de complicações<sup>27</sup>.

O excesso de peso e/ou obesidade central são fatores que implicam em grande risco de desenvolver HAS mesmo em idades jovens<sup>28</sup>. A alta ingestão de sal está bastante correlacionada com o seu desenvolvimento<sup>29,30</sup>. O sedentarismo é outro ponto a ser levado em consideração, visto que a atividade física reduz o risco cardiovascular<sup>31</sup>. A genética também influencia em sua gênese, mas ainda não foram isolados genes específicos, nem é possível prever a possibilidade de um único indivíduo vir a desenvolver a doença<sup>32</sup>. Estudos

demonstram que a ingestão de álcool por períodos prolongados de tempo pode aumentar a PA e a mortalidade cardiovascular em geral<sup>33</sup>. A influência do nível socioeconômico na ocorrência da HAS é complexa e difícil de ser estabelecida<sup>34</sup>, embora alguns autores a apontem como importante fator determinante. No Brasil a HAS foi mais prevalente entre indivíduos com menor escolaridade<sup>22</sup>.

#### **2.1.4 Níveis pressóricos e risco cardiovascular.**

A associação entre elevação da pressão arterial e risco de doença cardiovascular está claramente definida. A maior causa de morbimortalidade em pacientes com HAS é a DAC, um grande preditor de risco de morte por doença cardiovascular (DCV)<sup>35</sup>.

Em 2002 os investigadores de uma meta-análise de 61 estudos prospectivos contendo dados individuais de mais de um milhão de adultos (12,7 milhões de pessoas /ano risco), com mais de 56 mil óbitos no seguimento, observaram que o índice de mortalidade por DCV aumentava progressivamente em indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS) maior que 115 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) maior que 75 mmHg. Nesse estudo, para os indivíduos entre as idades de 40 e 69 anos, cada aumento de 20 mmHg na PAS ou um aumento de 10 mmHg na PAD, esteve associado a um índice de mortalidade por acidente vascular encefálico (AVE) mais que dobrado e a uma taxa de mortalidade dobrada por DAC e outras doenças vasculares<sup>10</sup>. Dados contidos no estudo de Framingham também corroboram estes achados. Neste, valores tensionais de 130-139/85-89 mmHg associaram-se ao dobro do risco relativo de doença cardiovascular quando comparados com valores tensionais de 120/80mmHg<sup>35</sup>.

É sabido que quando associada a outras comorbidades, como o DM, ou evidência de doença cardiovascular prévia, a duplicação do risco causado pelo aumento de 10 mmHg na PA diastólica e 20 mmHg na PA sistólica implica consequências clínicas mais evidentes. De modo que alguns ensaios clínicos randomizados também demonstraram benefício de emprego de fármacos anti-hipertensivos em pacientes com PA normal e concomitância de alguma condição que aumenta risco cardiovascular, e que a magnitude desse efeito estava diretamente relacionada com a intensidade da redução da pressão arterial e o risco estimado<sup>36</sup> em indivíduos com pressão arterial dita normal, mas superior a 115/75 mmHg<sup>37</sup>.

O estudo do HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), realizado com 3.577 indivíduos entre homens e mulheres, com idade mínima de 55 anos, que tinham um evento cardiovascular anterior ou pelo menos outro fator de risco cardiovascular, distribuídos aleatoriamente para uso de IECA (Inibidor da enzima conversora da angiotensina) ou placebo, foi interrompido seis meses mais cedo (após 4,5 anos) por causa dos benefícios consistentes com uso do anti-hipertensivo em comparação com placebo. Cerca de 50% dos participantes apresentavam hipertensão, mas os benefícios em indivíduos normotensos foram similares aos observados em indivíduos hipertensos. Pacientes diabéticos mostraram igual proteção independentemente dos níveis pressóricos basais<sup>38</sup> e a incidência de desfechos microvasculares foi menor em 16% (IC 95%: 1-29). Embora inicialmente a redução total relativa de 25% (IC 95%: 12-36) e absoluta de 4,5% (NNT: 23) na incidência do desfecho combinado primário (AVC, IAM ou mortalidade cardiovascular) tenha sido originalmente atribuída aos efeitos inibitórios do fármaco sobre a enzima conversora da angiotensina (ECA), um sub-estudo posterior do HOPE, com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), mostrou uma queda considerável na PA, especialmente à noite, sugerindo que a eficácia da droga poderia ser explicada pela sua ação hipotensora<sup>37,38</sup>. Conclusões semelhantes foram realizadas durante o estudo PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) e o estudo EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*)<sup>39,40</sup>.

No estudo WHI (*Women's Health Initiative*), realizado com 68.132 mulheres pós-menopausa com acompanhamento de 15 anos, observou-se que a incidência de óbito, infarto e AVE foi de 1,6/1.000 pessoas/ano entre mulheres com pressão normal, 2,9/1.000 pessoas/ano com pressão normal-limítrofe e de 4,3/1.000 pessoas/ano entre as definidas como hipertensas. Os autores concluíram que além de se associar com aumento da incidência de eventos, a PA normal-limítrofe comportou-se como caminho intermediário para a HAS plena<sup>41</sup>

Para alguns autores, a alta e precoce incidência de HAS entre indivíduos com pressão arterial normal-limítrofe, bem como a evidência de que alguns anti-hipertensivos reduzem essa incidência, torna atraente a proposta de intervir com medicamentos nessa faixa de PA. De modo que, se fármacos anti-hipertensivos de baixo custo forem bem tolerados, podem vir a ser indicados para esse grupo de pacientes, diminuindo acentuadamente a incidência de HAS e suas conseqüências<sup>9</sup>.

Todavia, a duplicação do risco em individuo com um risco basal muito baixo, como um jovem, sem DM e sem evidência de DCV, com PAD de 85 mmHg, em comparação com

um indivíduo com as mesmas características e com PAD de 75mmHg, é mínima em termos absolutos, e milhares teriam de ser tratados por muitos anos para que se prevenisse um evento cardiovascular. Neste caso, é cabível e imprescindível recomendar medidas preventivas referente a estilo de vida com o intuito de reduzir a PA ou pelo menos impedir que ela se eleve com o passar dos anos<sup>9</sup>.

Contrapondo alguns estudos acima, assim como as recomendações da SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia) e da ADA (Sociedade Americana de Diabetes), o VIII Joint norte-americano propõe para pacientes diabéticos início do tratamento se PAS maior ou igual a 140 mmHg e/ou PAD maior ou igual a 90mmHg com metas terapêuticas de PAS menor que 140mmHg e PAD maior que 90mmHg. A SBC e a ADA recomendam alvos menores que 130X80 mmHg para esse grupo<sup>19</sup>. Os valores do VIII *Joint* corroboram os achados de dois *trials* que atingiram valores da PAS abaixo de 130mmhg no grupo de tratamento: ACCORD-BP (Média da PAS no grupo de tratamento intensivo de 119mmhg e de 133 mmHg no grupo conservador) e o ABCD-NT (PAS 128mmHg no grupo de tratamento e 137mmhg no grupo controle), ambos negativos em relação aos desfechos primários avaliados<sup>42,43</sup>.

Essa dicotomia no real conceito de HAS é de fundamental importância, pois mostra a constante necessidade de novas pesquisas para prevenção primária e secundária, para manejo clínico e para tratamento desta doença tão prevalente em nosso meio<sup>44</sup>. Espera-se que, no futuro, uma descrição mais estreita ligada à desordem cardiovascular em si, classifique melhor o paciente de alto risco, identifique aquele com maior probabilidade de eventos adversos e incremente os alvos terapêuticos<sup>45</sup>. Atualmente, a SBC preconiza algumas variáveis clínicas e laboratoriais conhecidas como critérios agravantes de risco que, quando presentes, reclassificam os pacientes numa categoria de risco superior àquela inicialmente estimada pelo escore de risco de Framingham. Entretanto, poucos estudos relatam quais os critérios agravantes propostos têm maior influência nessa reclassificação, a frequência de cada faixa de risco cardiovascular e o custo financeiro após sua utilização<sup>4</sup>.

## **2.2 MECANISMOS ATEROGÊNICOS DA PRESSÃO ARTERIAL:**

A etiologia da aterosclerose permanece incerta. Evidências indicam que reações celulares específicas são o evento fundamental para o início das lesões, nas quais a disfunção endotelial e o estado inflamatório constituem papel essencial para o acúmulo de lipoproteínas na íntima arterial<sup>46</sup>. Dentre os modelos fisiopatológicos que relacionam a HAS à DAC; os que envolvem estresse oxidativo, a hipercolesterolemia, a angiotensina II e o estresse hemodinâmico na parede do vaso se destacam<sup>47</sup>.

### **2.2.1 Angiotensina II e estresse oxidativo.**

A angiotensina II age por meio de seus receptores de membrana AT1 e AT2<sup>48</sup>, cujas funções são antagônicas. A ativação dos receptores AT2 provoca vasodilatação e inibição do crescimento do músculo liso vascular, todavia tais receptores são expressos em artérias somente no período embrionário<sup>49</sup>. A maioria das ações da angiotensina II relaciona-se à ativação dos receptores AT1, os quais são expressos ubiquamente no organismo e cuja estimulação pode promover contração celular, hipertrofia, proliferação e/ou apoptose<sup>48,50</sup>.

Dentre os principais elos existentes entre o sistema angiotensina e a aterogênese destacam-se: 1) produção de radicais livres de O<sub>2</sub>; 2) depósito de gordura pela ativação dos receptores AT1 e 3) produção de endotelina<sup>51</sup>.

Os radicais livres de oxigênio em excesso levam a estresse oxidativo, fenômeno primordial para disfunção endotelial e aterosclerose. Eles são responsáveis pela expressão de um variado grupo de genes relacionados à modulação e transcrição de moléculas pró-inflamatórias, tais como as moléculas de adesão das células musculares (VCAM-1), de adesão intercelular (ICAM-1) e atratoras de monócitos (MCP-1). O aumento dos radicais associado à diminuição da oferta efetiva de óxido nítrico, também estimula a angiotensina II a induzir vias metabólicas de ativação do fator nuclear kappa beta (NFK $\beta$ ), complexo protéico envolvido na regulação dos genes da resposta inflamatória, na apoptose de macrófagos, na proliferação de célula muscular lisa, e no aumento da produção de espécies reativas do oxigênio, diretamente relacionados com a progressão da aterosclerose<sup>52</sup>. Outra via comum para vários estímulos aterogênicos, dentre os quais se incluem os receptores AT1 de angiotensina II, a hipercolesterolemia e a HAS, é o aumento da produção de radicais livres de oxigênio pela

ativação da NADH/NADPH oxidase, principal componente dessa via metabólica em células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos da adventícia<sup>53,54</sup>.

O segundo elo do processo aterosclerótico é a deposição de gordura. A ativação do receptor AT1 promove aumento da oxidação do LDL, captação de LDL oxidada e formação de células espumosas, além de estimular a migração e proliferação de células musculares lisas dos vasos e promover a formação de placa<sup>55</sup>. O aumento das metaloproteinases, na matriz celular também é estimulado por esses receptores<sup>56</sup>.

O terceiro ponto de inter-relacionamento a ser considerado, corresponde ao fato de a angiotensina II estimular a produção de endotelinas, promovendo vasoconstrição, aumento da pressão arterial sistêmica e predisposição à aterogênese<sup>54,55,56</sup> ( Figura 1).

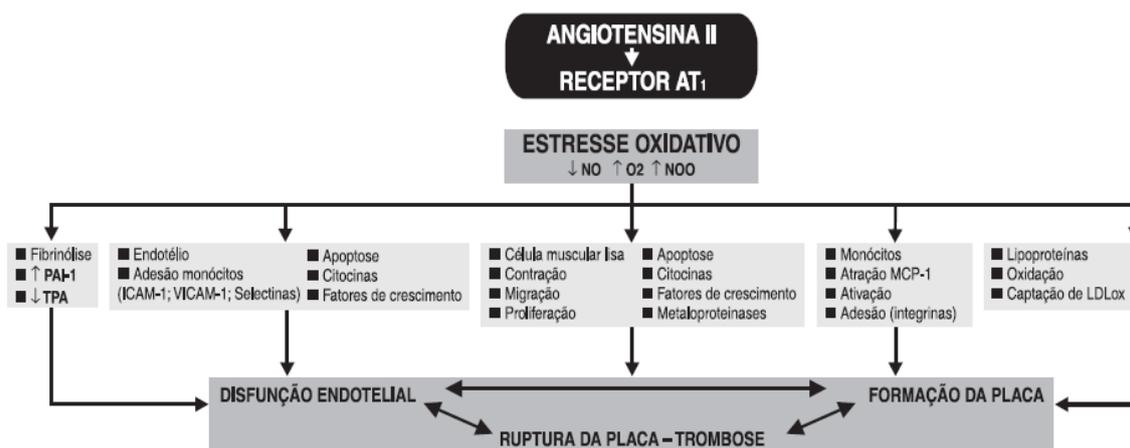


Figura 1 Ações aterogênicas da angiotensina<sup>47</sup>.

### 2.2.2 Angiotensina II e hipercolesterolemia.

A HAS e a hipercolesterolemia são os fatores de risco mais prevalentes em portadores de aterosclerose e estão associadas à disfunção endotelial. Os estudos EUROPA e HOPE demonstraram inter-relação dos mecanismos da HAS e da hipercolesterolemia mediante dois achados: Efeitos favoráveis das estatinas sobre a regulação da pressão arterial e efeito benéfico dos IECAS e dos antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II na progressão da

doença aterosclerótica. Observou-se que a expressão do receptor AT1 na aorta estava elevada em pacientes hipercolesterolêmicos e que o uso de bloqueadores do receptor AT1 apesar de ter revertido essas alterações, não promoveu alterações no perfil lipídico ou na pressão arterial sistêmica, ao passo que o uso de estatinas acarretou melhora dos níveis pressóricos e do perfil lipídico<sup>37,40</sup>.

### **2.2.3 Fator hemodinâmico e aterosclerose.**

As células endoteliais vasculares estão expostas a uma variedade de forças mecânicas resultantes do fluxo sanguíneo pulsátil. Dentre essas forças, destacam-se: forças de cisalhamento, tangenciais à parede do vaso, produzidas pelo atrito com o fluxo sanguíneo viscoso, tensão de complacência da parede vascular e a pressão hidrostática do conteúdo sanguíneo no interior da vasculatura. A distensão do vaso leva à disfunção endotelial, menor produção de NO, diminuição da distensibilidade da parede, e mais aumento da pressão arterial, num círculo vicioso<sup>52</sup>.

Devido à grande velocidade de fluxo e aumento súbito da resistência vascular, a aorta abdominal é o sítio mais acometido por lesões ateroscleróticas, atingindo 100% dos indivíduos acima dos 15 anos de idade. O segundo segmento arterial afetado é a aorta torácica, com acometimento ao redor de 80% dos indivíduos adolescentes. Os leitos carotídeos e coronários, ambos com características de alto fluxo e grande resistência vascular, vêm em seguida<sup>52,56</sup>. Essa maior propensão pôde ser comprovada no estudo de Framingham, em que o primeiro evento relacionado à aterosclerose ocorreu em território cerebrovascular, em média 8,8 anos após o início do seguimento; 13,9 anos em território coronário e 16 anos em membros inferiores<sup>47</sup>.

## **2.3 VALOR PROGNÓSTICO DA DA EEF NA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA:**

A ecocardiografia sob estresse foi introduzida em 1979 por Wan et al e tem se desenvolvido como uma técnica versátil, não invasiva, de fácil execução, reprodutível e de relativo baixo custo para identificar doença arterial coronária e definir prognóstico. Trata-se de um método confiável para detectar a fase inicial e subclínica de DAC, principalmente nos pacientes que apresentaram resultados inconclusivos em outros exames como a eletrocardiografia de esforço<sup>57</sup>.

Várias modalidades de estresse podem ser usadas em combinação com a ecocardiografia<sup>58</sup>, sendo as mais utilizadas o exercício físico e farmacológico (dobutamina e dipiridamol). Segundo a Sociedade Americana de Cardiologia, o esforço físico é a modalidade de estresse de primeira escolha para investigação de indivíduos com capacidade física preservada. A resposta normal do ventrículo esquerdo quando submetido ao estresse farmacológico é semelhante à resposta quando submetido ao esforço físico, ou seja, geralmente ocorre incremento da motilidade miocárdica, com diminuição do volume sistólico e aumento da frequência cardíaca. Essas alterações levam ao aumento do consumo de oxigênio do miocárdio, são dependentes da intensidade do estresse desenvolvido e normalizam-se rapidamente com a cessação do mesmo<sup>57</sup>.

O desequilíbrio entre oferta e o consumo de oxigênio leva a alterações miocárdicas provocadas pela isquemia e denominadas de cascata isquêmica. Segundo Hendrickx et al, trata-se de seqüência de fenômenos fisiopatológicos caracterizada temporalmente por heterogenicidade de perfusão, alteração metabólica, disfunção diastólica, discinergia regional, mudanças no eletrocardiograma e dor no peito<sup>59</sup>. Neste contexto, a EE é, portanto, capaz de detectar alterações isquêmicas precoces; definir presença, localização e extensão de alteração na motilidade da parede ventricular e, analisar viabilidade miocárdica e função ventricular esquerda<sup>57</sup>.

O valor prognóstico da EE está bem estabelecido em diversos grupos específicos de pacientes, como nos portadores de HAS, DM, sobrecarga ventricular esquerda (SVE) e fibrilação atrial<sup>60</sup>. Marwick et al demonstraram que o resultado positivo da EE é preditor independente de morte por causa cardíaca nos pacientes hipertensos com DAC suspeita ou conhecida<sup>61</sup>. O estudo de Cortigiani et al encontrou resultados semelhantes<sup>62</sup>. Smart et al.<sup>63</sup>, por meio de estudo com 345 pacientes portadores de SVE, demonstraram que isquemia induzida pela EE foi fator preditor de eventos nesse grupo de pacientes. Poldermans et al

revelaram importante valor prognóstico da EE para eventos cardíacos tardios em pacientes com fibrilação atrial<sup>64</sup>.

Especificamente a EEF, vários trabalhos têm estabelecido seu papel na estratificação de risco e prognóstico da doença coronariana<sup>65</sup>. Sabe-se que pacientes que apresentam EEF normal têm prognóstico favorável e taxa de eventos cardíacos muito baixa. Entretanto, paciente com EEF anormal, definido como uma nova alteração na motilidade miocárdica ou piora de uma pré-existente, apresentam aumento substancial da probabilidade de eventos cardíacos no futuro. Esses dados são bem explorados por ARRUDA-OSLON et al que estudaram o valor prognóstico da EEF em 5.798 pacientes em esteira ergométrica, e demonstraram que nos exames normais, durante o acompanhamento de cinco anos, os eventos cardíacos (morte ou IAM não fatal) foram de 5,3% para homens e 3,1% para mulheres<sup>66</sup>.

Outrossim, estudos compreendendo grupos de indivíduos com função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) preservada, história recente de IAM, mulheres e hipertensos têm demonstrado claramente que além da presença, a localização, a extensão e a severidade da alteração na motilidade miocárdica induzida pelo exercício também têm impacto prognóstico. Alguns autores têm demonstrado que este risco ainda poderá ser incrementado, dependendo de algumas variáveis como: presença ou ausência de disfunção sistólica do VE, capacidade funcional do indivíduo, sintomas e alterações eletrocardiográficas que ocorrerem durante o exercício<sup>67</sup>.

Contemporizando esses achados, Vasconcelos et al. em uma coorte retrospectiva, verificaram que a EEF é preditora de IAM, angioplastia percutânea, revascularização miocárdica e óbito por causas cardíacas em pacientes portadores de bloqueio do ramo esquerdo do feixe de Hiss (BRE) e isquêmicos<sup>68</sup>. Em outra oportunidade, Oliveira et al, verificaram que os pacientes idosos e que apresentavam incompetência cronotrópica ao esforço tiveram maior prevalência de alterações segmentares da contração na EEF<sup>69</sup>. Sicari et al. verificaram que a presença isquemia induzida pela ecocardiografia é um forte preditor de eventos cardíacos futuros e a fração de ejeção do VE é uma variável preditora de mortalidade independente, mais acentuada em pacientes hipertensos e com HVE. Outros estudos têm relacionado surgimento de dilatação da cavidade ventricular esquerda e insuficiência mitral importante durante o exercício com aumento da taxa de eventos cardiovasculares<sup>70</sup>.

Devido a sua segurança, a sua acurácia diagnóstica e ao seu poder prognóstico, a ecocardiografia sob estresse tem sido amplamente aceita não apenas na identificação de DAC,

como também tem-se mostrado um método atraente e cada vez mais utilizado no acompanhamento de diferentes cardiopatias. Connor et al demonstraram que um valor incremental de pelo menos 18 mmhg no gradiente médio sistólico transvalvar aórtico durante a EEF pode prever eventos em pacientes com estenose aórtica grave e aparentemente assintomático<sup>71</sup>. Wahi et al e vários estudos de Gimenez et al verificaram que a medição da reserva contrátil através da EEF pode ser útil para monitorar o desenvolvimento precoce de disfunção miocárdica em pacientes portadores de insuficiência aórtica importante, assintomáticos e, desta forma, ajudar a otimizar o tempo de cirurgia<sup>72,73</sup>. Segundo Tunick et al, a EEF pode ser utilizada também em portadores de estenose mitral moderada e grande limitação no esforço, objetivando avaliar o aumento da pressão em artéria pulmonar e prever prognóstico<sup>74</sup>. Já Leung et al sugeriram que a análise da reserva contrátil, fração de ejeção, sintomas e aumento do volume sistólico final durante a EEF pudessem ser utilizados para prever a função ventricular esquerda após reparo cirúrgico da insuficiência mitral importante<sup>75</sup>.

Alguns estudos sugerem também que a EEF pode identificar com precisão pacientes susceptíveis a edema pulmonar em altitudes elevadas<sup>76</sup> e portadores assintomáticos do gene de hipertensão pulmonar primária que estejam sob risco de desenvolver hipertensão pulmonar<sup>77</sup>.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 GERAL**

- Avaliar a predição de eventos cardiovasculares maiores em normotensos e hipertensos com anatomia coronariana conhecida e isquemia miocárdica detectada mediante ecocardiografia sob estresse físico.

### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Avaliar se os grupos são diferentes no tocante a:

- ✓ Características clínicas e antropométricas.
- ✓ Características ecocardiográficas.
- ✓ Características ergométricas.
- ✓ Características cineangiocoronariográficas.
- ✓ Frequência de eventos cardiovasculares maiores.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de uma coorte retrospectiva de 423 pacientes submetidos à EEF, no período entre janeiro de 2001 a novembro de 2014.

### **4.2 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no laboratório de ecocardiografia (ECOLAB) do Hospital São Lucas em Aracaju, Sergipe.

### **4.3 SELEÇÃO DE PACIENTES**

Amostra de pacientes ocorreu por conveniência no período de janeiro de 2001 a novembro de 2014.

Foram critérios de inclusão: probabilidade pré-teste pelo menos intermediária para DAC segundo escore de Morise, pacientes que apresentaram EEF positiva para isquemia miocárdica ( isquêmico, isquêmico fixo e isquêmico fixo e induzido) e que posteriormente realizaram cineangiocoronariografia mediante decisão do médico assistente.

Foram critérios de exclusão: os pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento e aqueles em que houve impossibilidade de estabelecer contato durante o seguimento, por telefone ou por intermédio do médico assistente.

Dos 10.281 pacientes submetidos à EEF, foram excluídos 9858 pacientes, dos quais 7.805 apresentaram EEF normal, 1958 não dispunham de cineangiocoronariografia e 95 não houve possibilidade de contato. Os 423 pacientes selecionados constituíram dois grupos: Nts (normotensos) = 143 e Ht (hipertensos) = 280 pacientes (Figura 2).

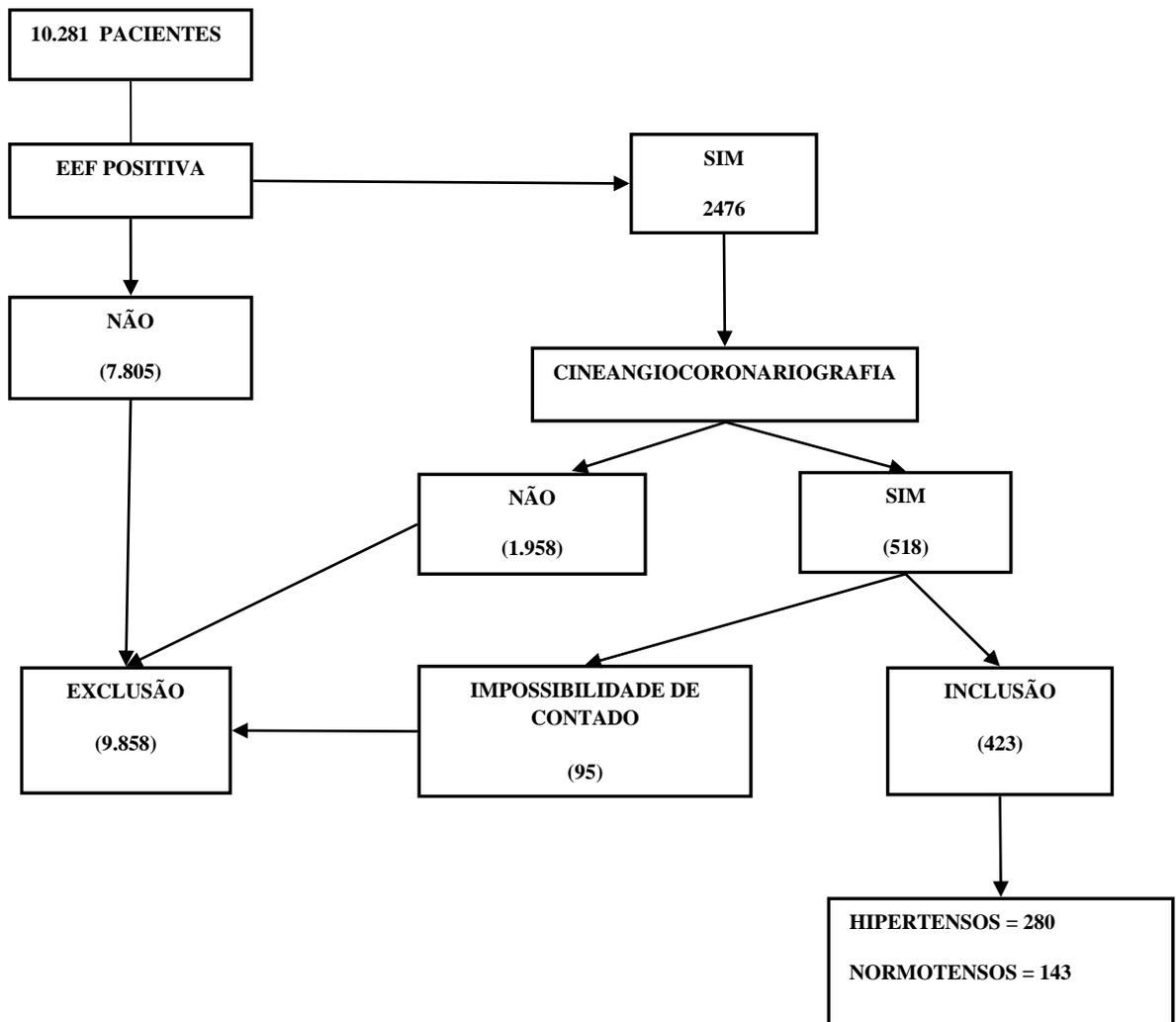


Figura 2 Fluxograma da amostra da população

O banco de dados foi preenchido com informações que continham:

a) Dados clínicos (identificação do paciente, uso de medicações, fatores de risco, antecedentes patológicos) e antropométricos, obtidos em entrevista realizada com o paciente antes da realização da EEF.

- b) Dados ecocardiográficos.
- c) Dados ergométricos.
- d) Dados da cineangiocoronariográficos.
- e) Informações sobre os eventos pesquisados. Foram considerados eventos: AVC, IAM não fatal, cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), angioplastia transluminal de coronárias (ATC) e óbito de todas as causas.

#### **4.4 REGISTROS DOS DADOS CLÍNICOS E ANTROPOMÉTRICOS**

Registrou-se dados de identificação, fatores de risco para DAC, antecedentes e uso de medicações de cada paciente avaliado mediante questionário (Apêndice A).

A definição de dislipidemia, HAS, *diabetes mellitus*, tabagismo, IAM antigo e revascularização foi feita mediante auto-referência do paciente bem como seu relato de uso de medicação específica.

Considerou-se IAM antigo quando o evento ocorreu previamente à realização da EEF e IAM novo, quando o evento ocorreu posteriormente à EEF.

Definiu-se antecedente familiar positivo para DAC história precoce em mulheres < 65anos e homens < 55anos. Revascularização foi considerada como intervenção percutânea com angioplastia transluminal de coronária ou realização de cirurgia de revascularização miocárdica<sup>78</sup>.

#### **4.5 REGISTROS DOS DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS**

O exame foi iniciado com anamnese, exame físico, mensuração da pressão arterial e da frequência cardíaca, eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma em repouso. O

estudo ecocardiográfico foi realizado com o aparelho HP/Philips Sonos 5500 até o ano de 2012 e posteriormente com o aparelho Philips iE 33. As imagens ecocardiográficas bidimensionais foram gravadas em fitas de vídeo home system (HP/Philips) e CDs (Philips iE33).

O ecocardiograma de repouso, realizado no primeiro momento da EEF, incluiu, sobretudo, a quantificação das câmaras tais como a dimensão da raiz da aorta, a avaliação da função sistólica do VE, análise do espessamento parietal do VE e aferição do índice de massa ventricular esquerda, conforme normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>58</sup>.

A raiz da aorta foi medida pelo modo M, imediatamente antes da abertura valvar, a partir do ponto externo da parede anterior ao ponto interno da posterior<sup>58</sup>.

A massa do VE foi calculada utilizando-se a fórmula da ASE corrigida, de acordo com Devereux e cols<sup>78</sup>:  $Massa = 0,8 \{1,04 [(SIV + DDVE + PP)^3 - DDVE^3]\} + 0,6 \text{ g}$ , onde SIV representa a espessura do septo interventricular, DDVE representa o diâmetro diastólico do VE e PP representa a espessura da parede posterior do VE. A massa ventricular esquerda foi indexada pela superfície corpórea, de acordo com a equação de DuBois e Dubois<sup>79</sup>.

A função sistólica do VE foi analisada através da fração de ejeção pela fórmula de Teichholz. O método de Simpson foi realizado em caso de alteração na contratilidade miocárdica ou movimentação anômala do septo interventricular<sup>58</sup>.

Após a obtenção das medidas cardíacas e a gravação das imagens bidimensionais em repouso, com o paciente em decúbito lateral esquerdo, nas janelas acústicas paraesternais (longitudinal e transversal) e apicais (duas câmaras e quatro câmaras) com eletrocardiograma simultâneo, transportava-se o paciente para a esteira ergométrica localizada ao lado da maca do ecocardiógrafo, onde era realizada a ergometria conforme protocolo de Bruce<sup>80</sup>.

A frequência cardíaca foi elevada além da máxima preconizada para a idade, no intuito de que durante o retorno para a maca, no momento da captação e gravação das imagens ecocardiográficas, imediatamente após o pico, essas fossem realizadas com a frequência cardíaca mais alta possível e, conseqüentemente, com aumento da sensibilidade da EEF.

Durante o pico do esforço físico e com frequência cardíaca elevada, as imagens foram captadas e gravadas em cortes semelhantes aos de repouso. Foram selecionadas, digitalizadas

e arquivadas as melhores imagens. Em seguida, no período de recuperação, após o primeiro minuto do esforço, com a diminuição da frequência cardíaca, repetiam-se as mesmas captações e gravações dos cortes ecocardiográficos anteriores<sup>81</sup>.

Apesar da nova padronização da segmentação do miocárdio para dezessete segmentos, instituída pela Sociedade Americana de Cardiologia em 2002<sup>82</sup>, com o intuito de uniformizar as modalidades de exames de imagem que estudam função ventricular esquerda, perfusão miocárdica e anatomia coronariana, foi utilizada a padronização dos dezesseis segmentos.

Foram dados escores a cada um dos dezesseis segmentos estudados: sendo 1 – segmentos com motilidade endocárdica normal; 2 - segmentos com diminuição da motilidade (hipocinéticos); 3 - segmentos com ausência de motilidade (acinéticos) e 4 - segmentos com movimentos discinéticos. A vantagem dessa análise é permitir estudar cada segmento do VE, correlacioná-lo com a provável coronária comprometida e estimar a função cardíaca através do índice de escore de motilidade do ventrículo esquerdo (IEMVE)<sup>83,84</sup>.

O IEMVE foi obtido somando-se os escores de cada um dos segmentos visualizados e dividindo o valor encontrado por 16 (número total de segmentos do ventrículo esquerdo). Essa avaliação foi feita em repouso e após o esforço. A mobilidade parietal da parede ventricular foi estudada, com base no IEMVE: normal = 1; disfunção ventricular leve= 1,1 – 1,6; disfunção ventricular moderada = 1,61 – 2,0; disfunção ventricular grave >2<sup>82</sup>.

Para avaliação de isquemia, definiu-se o comportamento da alteração segmentar da seguinte forma: 1) EEF com isquemia: aparecimento de anormalidade na motilidade parietal do miocárdio apenas com o esforço; 2) EEF com isquemia fixa: presença de anormalidade segmentar no repouso que não se modifica no esforço e 3) EEF com isquemia fixa e induzida: alteração segmentar prévia que piora ou surge em outro segmento do ventrículo esquerdo durante o esforço<sup>82,83,84</sup>.

#### **4.6 REGISTROS DOS DADOS ERGOMÉTRICOS**

O teste ergométrico foi realizado em esteira ergométrica, com monitorização contínua do eletrocardiograma de três derivações, mediante o programa de computador Ergo PC 13

para Windows. O protocolo utilizado foi o Bruce, com aumento progressivo de inclinação e velocidade em cada estágio, cuja duração é de três minutos. A execução do exame obedeceu às normas da III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico<sup>80</sup>.

Foram registradas na fase de exercício ou recuperação as seguintes alterações do segmento ST sugestivas de isquemia induzida pelo esforço: Infradesnivelamento com morfologia horizontal ou descendente (1 mm, aferido no ponto J; infradesnivelamento com morfologia ascendente (1,5 mm, em indivíduos de risco moderado ou alto de doença coronária; >2 mm em indivíduos de baixo risco de doença coronária; aferido no ponto Y, ou seja, a 80 ms do ponto J; os supradesnivelamentos do segmento ST<sup>80</sup>.

Incompetência cronotrópica (IC) foi definida como incapacidade de atingir 85% da frequência cardíaca máxima prevista para idade, sendo esta última calculada pela diferença da constante 220 pela idade do paciente  $(220 - \text{idade})^{85}$ . Considerou-se exame submáximo aquele em que o paciente atingiu pelo menos 85% da frequência cardíaca máxima, mas não chegando a máxima<sup>80</sup>.

#### **4.7 REGISTROS DOS DADOS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS**

O estudo angiográfico das coronárias foi realizado mediante solicitação do médico assistente e conforme técnica escolhida pelo hemodinamicista.

De acordo com os achados coronariográficos, denominou-se DAC desde a presença de irregularidades parietais difusas ( lesões com comprometimento do diâmetro luminal menor que 50%). Os pacientes foram classificados em uniarteriais (uma coronária), biarteriais (duas coronárias) e triarteriais (três coronárias ou lesão de tronco da coronária esquerda), segundo o número de ramos principais acometidos por DAC<sup>78</sup>.

#### **4.8 SEGUIMENTO DOS PACIENTES**

Foram realizados contatos telefônicos no período de 01 de junho de 2014 a 30 de novembro de 2014, com o objetivo de preencher um questionário sobre incidência de eventos e suas respectivas datas de acontecimento (Apêndice B). Em caso de o paciente ou um seu familiar ter afirmado ocorrência de evento, este foi convidado a comparecer com resultados de exames no Hospital São Lucas no setor de ecocardiografia, sala 02, e as informações foram checadas mediante revisão de prontuário de internação.

Foram selecionados 423 pacientes e destes, 5% o contato telefônico não foi possível, sendo realizada busca ativa de informações em prontuários ambulatoriais do médico assistente do paciente em questão.

Nas situações em que o mesmo paciente apresentasse mais de um evento, ficou estabelecido o de maior gravidade, considerando-se dessa forma, em ordem crescente, ATC, CRM, AVC, IAM e óbito.

Definiu-se ATC a técnica utilizada para desobstruir o vaso estenosado, restaurando a normalidade do fluxo, para debelar a isquemia miocárdica e seus sintomas, e evitar a sua oclusão. Identificou-se IAM por meio de história clínica, exames complementares, (eletrocardiograma, ecocardiograma e/ou cineangiocoronariografia) e respectivas condutas médicas<sup>78</sup>.

AVC caracterizou-se por alterações neurológicas associadas a alterações radiológicas características à tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio<sup>86</sup>. CRM caracterizou-se por implantes de enxertos arteriais ou de veias safenas no músculo miocárdico<sup>78</sup>.

#### **4.9 ASPECTOS ÉTICOS**

O trabalho é extensão de pesquisa previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (UFS), sob o número 6738.0.000.107-10 (Anexo A). Antes de participarem do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (Apêndice C), todos os voluntários foram informados sobre os objetivos e métodos da pesquisa, bem como a importância e potenciais riscos do exame.

## **4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

### **4.10.1 Cálculo do tamanho amostral**

Estabeleceu-se o cálculo amostral para um poder de 80% e alpha de 0,05, bicaudal, em uma população com dois grupos (40% da amostra no grupo de normotensos e 60% no grupo de hipertensos). A previsão de dados censurados foi de 8% e a diferença de Hazards suficiente para alcançar significância no teste de log-rank, calculada pelo método de Freedman foi de 1,35 para hipertensos, comparados com normotensos. Resultado:  $N = 425$ .

### **4.10.2 Descrição da metodologia**

As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e porcentagens, e as medidas de associação foram calculadas mediante teste do qui-quadrado.

As variáveis numéricas foram descritas em médias e desvio-padrão. Para avaliar o pressuposto de normalidade de distribuição, aplicou-se o teste de Shapiro-Francia.

Para comparações entre dois grupos, quando ocorreu distribuição normal, empregou-se o teste t de Student com igualdade ou desigualdade de variância, a depender da verificação de assimetria e curtose, isolada e combinada.

Quando não ocorreu padrão de distribuição normal, empregou-se o teste de Mann-Whitney.

Para a avaliação dos eventos em sequência temporal, diferenças entre grupos foram analisadas mediante curvas de sobrevivência Kaplan-Meier e teste de log-rank. Modelos de regressão de Cox, simples ou ajustados para diversas covariáveis foram testados, incluindo potenciais interações. Optou-se pelo modelo mais parcimonioso, definido pelo menor critério de informação de Akaike e pela ausência de significância no teste de razão de verossimilhança quando comparado ao modelo complexo. O tamanho do efeito foi apresentado na forma de hazard ratios e intervalos de confiança a 95%.

O pressuposto de proporcionalidade de hazards foi avaliado estaticamente e também pela disposição gráfica dos resíduos de Schoenfeld. Havendo violação desse pressuposto para uma determinada covariável, optou-se por sua estratificação.

Em todos os testes, adotou-se como critério de significância um valor bicaudal de  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas em software Stata, versão 13.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANTROPOMÉTRICAS:

Foram avaliados 423 pacientes, com idade média de 58,8 anos  $\pm$  10,9 [IC 95% (57.76 a 59.85)], sendo a mínima de 29 e máxima de 93 anos. Destes 208 (49,2%) pertenciam ao sexo masculino e 215 (50,8%) ao sexo feminino. O grupo dos normotensos constituiu 143 (33,8%) indivíduos e o grupo dos hipertensos constituiu 280 (66,2%) indivíduos.

À análise comparativa entre os dados clínicos e antropométricos dos grupos, observou-se que os Hts eram mais idosos e com maior IMC, apresentaram maior número de indivíduos diabéticos, dislipidêmicos, com histórico de revascularização miocárdica e antecedentes familiares para DAC, utilizavam mais frequentemente IECA ou BRA, e betabloqueador. Não se verificou diferença quanto ao gênero, história de tabagismo, IAM antigo e uso de hipolipemiante (Tabela 1).

**Tabela 1. Características clínicas e antropométricas dos normotensos e hipertensos.**

VARIÁVEIS	Nts	Hts	p
	n = 143 (33,8%)	n= 280 (66,2%)	
Idade (anos)	55,76 ± 11,42	60,36 ± 10,39	< 0,0001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,44 ± 3,6	28,42 ± 4,53	< 0,0001
Sexo Masculino	72 (34,62%)	136 (65,38%)	0,72
Diabetes	17 (22,97%)	57 (77,03%)	0,03
Dislipidemia	82(27,06%)	221 (72,94%)	<0,0001
Tabagismo	9 (33,33%)	18 (66,67%)	0,95
IAM antigo	5 (23,8%)	16 (76,19%)	0,32
Revascularização	7 (17,07%)	34(82,93%)	0,01
Antecedente Familiar	79 (28,83%)	195 (71,17%)	0,003
IECA ou BRA	5 (2,04%)	240 (97,96%)	0,0001
Betabloqueador	26 (22,61%)	89 (77,39%)	0,003
Hipolipemiante	44 (28,21%)	112 (71,79%)	0,06

## 5.2 CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS:

Como esperado, a análise comparativa entre os grupos demonstrou que os Hts apresentaram maior índice de massa ventricular esquerda. Entretanto, não houve diferença na dimensão da raiz da aorta, na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e no índice de escore de motilidade do ventrículo esquerdo (Tabela 2).

**Tabela 2 Características ecocardiográficas dos normotensos e hipertensos.**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Nts = 143 (33,8%)</b>	<b>Hts = 280 (66,2%)</b>	<b>p</b>
Aorta	3,18±0,40	3,2±0,38	0,08
Fração de ejeção	0,65±0,06	0,65±0,07	0,63
Índice de massa do VE	89,86±23,88	96,94±24,99	0,005
IEMVE	0,49±0,54	0,55±0,58	0,38

Quanto aos resultados positivos para DAC na EEF, observou-se que os Hts apresentaram maior frequência de resultados para isquemia, isquemia fixa e isquemia fixa e induzida, porém sem significado estatístico,  $p = 0,09$  (Tabela 3).

**Tabela 3 Frequência de resultados positivos na EEF dos normotensos e hipertensos.**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Nts = 143 (33,8%)</b>	<b>Hts = 280 (66,2%)</b>
Isquemia	95 (33,8%)	186 (66,2%)
Isquemia fixa	28 (33,3%)	56 (66,7%)
Isquemia fixa e induzida	20 (34,5%)	38 (65,5%)

$p=0,09$

### **5.3 CARACTERÍSTICAS ERGOMÉTRICAS:**

Em relação aos dados ergométricos, os Hts atingiram menor estágio na esteira ergométrica, segundo protocolo de Bruce, e embora também tenham apresentado maior frequência de pacientes com incompetência cronotrópica e exames submáximos, estes não apresentaram significado estatístico.

Quanto à presença de alterações eletrocardiográficas durante o esforço, a análise comparativa entre os grupos não demonstrou diferença entre eles (Tabela 4).

**Tabela 4 Características ergométricas dos normotensos e hipertensos.**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Nts = 143 (33,8%)</b>	<b>Hts = 280 (66,2%)</b>	<b>P</b>
<b>Estágio do exame</b>	3,03±1,05	2,68±0,97	0,004
<b>Comportamento da FC cardíaca</b>			0,30
Incompetência cronotrópica	26 (27,1%)	70 (72,9%)	
Teste submáximo	66 (37,7%)	109 (62,3%)	
Teste máximo	20 (37,0%)	34 (63,0%)	
Teste acima da FC máxima	31 (31,6%)	67 (68,4%)	
<b>Alterações eletrocardiográficas</b>			0,68
Infra-ST ascendente	31 (39,2%)	48 (60,8%)	
Infra-ST retificado	35 (31,0%)	78 (69,0%)	
Infra-ST descendente	27 (34,2%)	52 (65,8%)	

Infra-ST= infradesnivelamento do segmento ST.

#### **5.4 CARACTERÍSTICAS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICAS:**

Ao comparar o resultado da cineangiocoronariografia, os Hts apresentaram maior frequência de doença aterosclerótica, bem como maior número de vasos comprometidos ( Tabela 5).

**Tabela 5 Características cineangiocoronariográficas dos normotensos e hipertensos**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Nts = 143 (33,8%)</b>	<b>Hts = 280 (66,2%)</b>	<b>P</b>
<b>DOENÇA ATEROSCLERÓTICA</b>	70 (28,6%)	175(71,4%)	0,008
<b>Nº.VASOS ACOMETIDOS</b>			0,034
Uniarterial	22 (28,6%)	56 (71,4%)	
Biarterial	22 (30,5%)	50 (69,5%)	
Triarterial ou lesão de TCE	24 (25,8%)	69 (74,2%)	

## 5.5 EVENTOS:

### 5.5.1 Comparação dos eventos ( AVC, IAM, CRM, ATC e óbito) em normotensos e hipertensos:

Ocorreram 103 eventos, 25 (24,3%) no grupo Nts e 78 (75,7%) no grupo Hts.

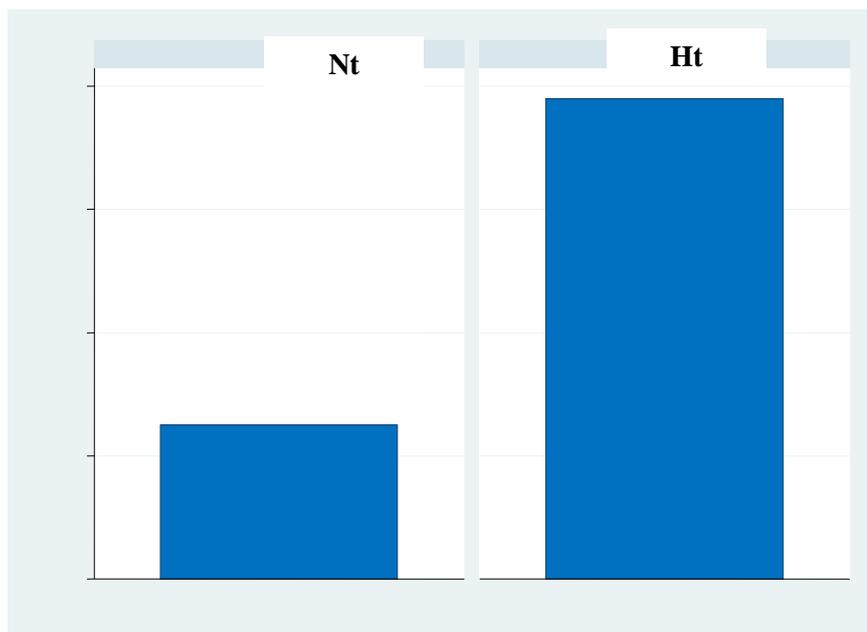


Gráfico 1 Eventos estratificado para presença de HAS; p=0,019.

A comparação feita de cada evento entre os grupos demonstrou que não houve diferença em entre eles,  $p= 0,31$  (Tabela 6).

**Tabela 6 Comparação dos eventos AVC, IAM, CRM, ATC e óbito dos normotensos e hipertensos.**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Nts (n = 143)</b>	<b>Hts (n = 280)</b>
AVC	1 (0,70%)	5 (1,79%)
IAM	2 (1,4%)	6 (2,14%)
CRM	7 (4,9%)	19 (6,79%)
ATC	8 (5,59%)	28 (10,0%)
ÓBITO	7 (4,9%)	20 (7,14%)

Outrossim, ao tornar evento como variável dicotômica, observou-se que Hts apresentaram frequência estatisticamente maior que Nts (Tabela 7 e Gráfico 1).

**Tabela 7 Comparação da frequência de eventos totais dos normotensos e hipertensos**

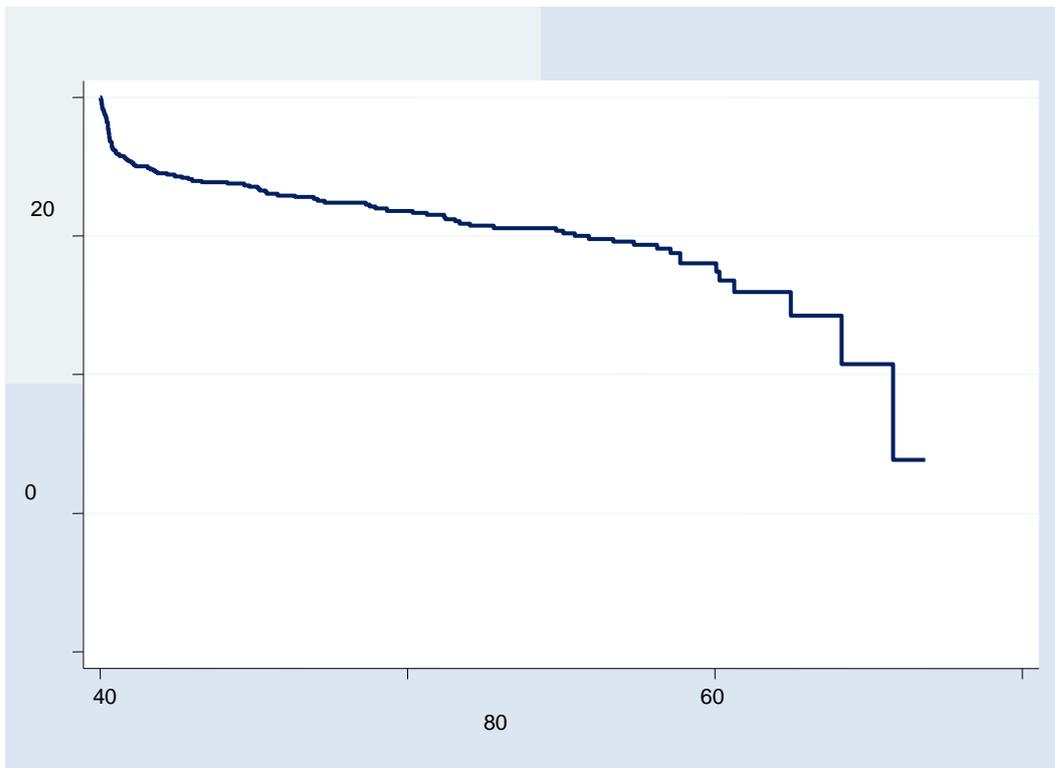
<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Nts (n= 143)</b>	<b>Hts (n= 280)</b>	<b>P</b>
Evento	25(17,48%)	78 (27,86%)	0,019

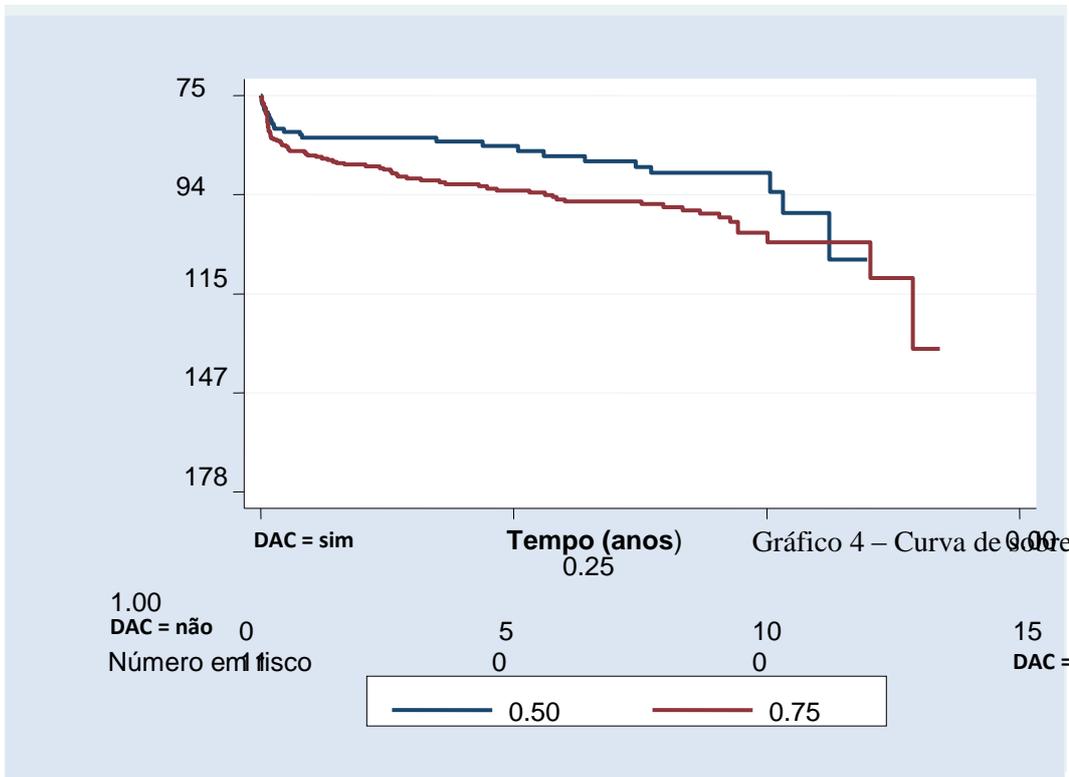
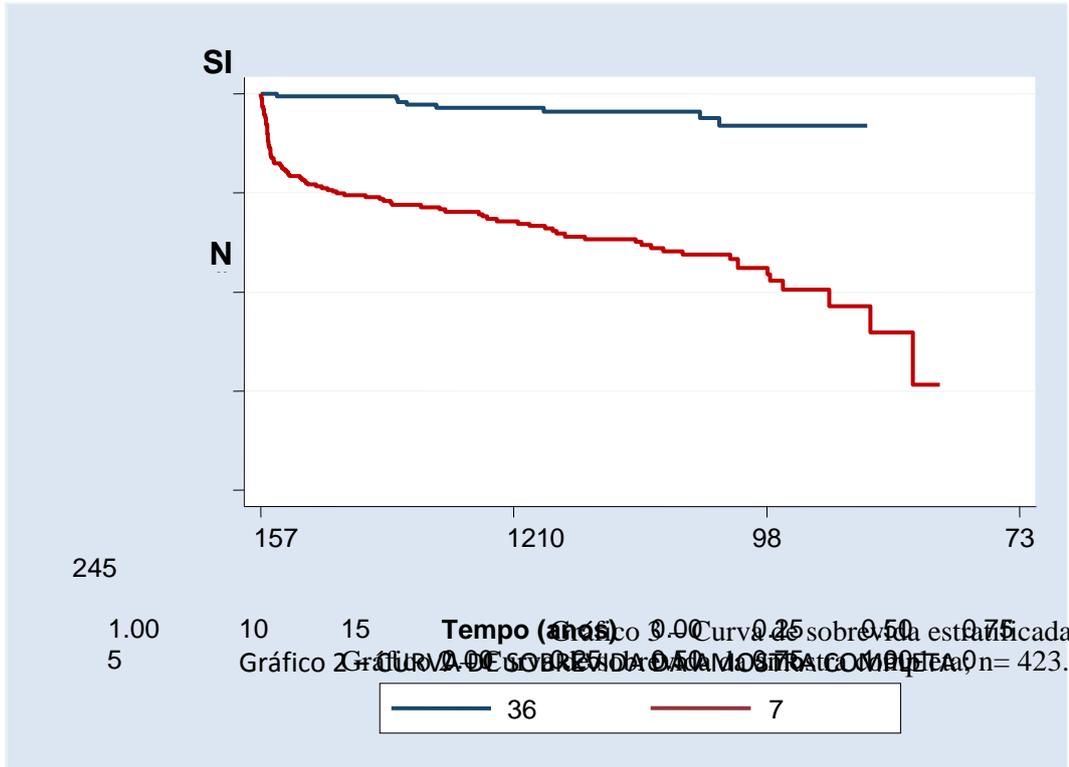
### 5.5.2 Análise dos dados:

Para a avaliação dos eventos em sequência temporal, diferenças entre grupos foram analisadas mediante curvas de sobrevivência Kaplan-Meier e teste de log-rank. Modelos de regressão de Cox também foram testados.

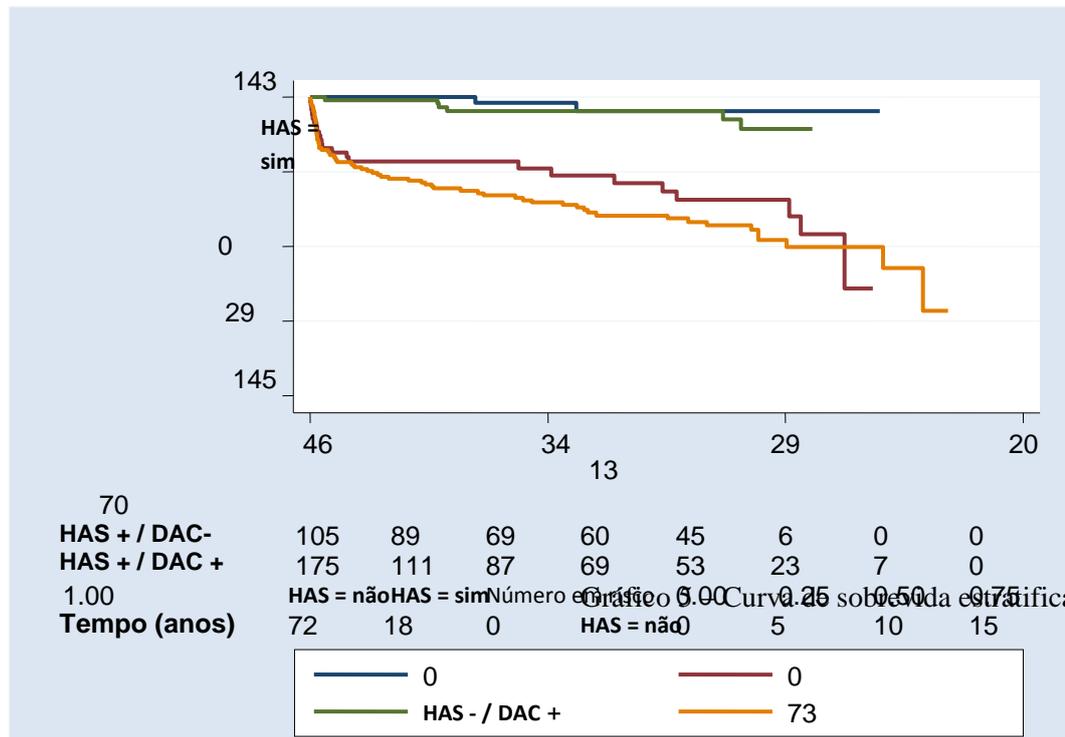
### 5.5.2.1 Curva de Kaplan-Meier

A análise de sobrevivência através da curva de Kaplan-Meier mostrou resultados significativamente piores no grupo de indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica e DAC





DAC = sim



280

### 5.5.2.2 Teste de log-rank

O teste de log-rank demonstrou diferenças estatisticamente significantes nos grupos de pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica ( 25 X 78,  $p= 0,0038$ ) e no grupo de pacientes portadores de doença arterial coronária ( 8 X 95,  $p <0,0001$ ). Contudo, ao estratificarmos para DAC a diferença para HAS desapareceu,  $p =0,23$  (Gráfico 6).

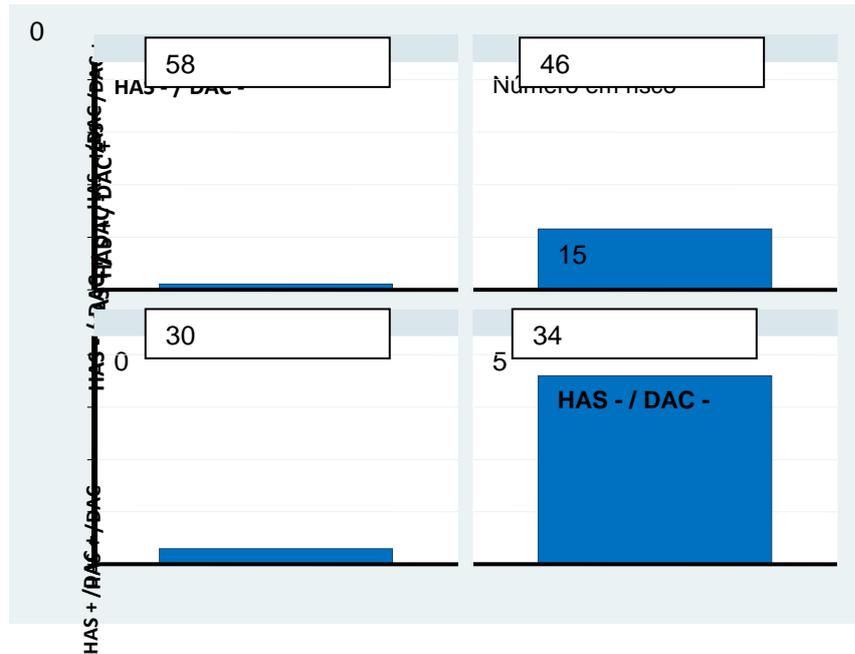


Gráfico 6 Eventos estratificado para DAC e HAS.

### 5.5.2.3 Modelo de regressão de COX

Na regressão de Cox foram testados vários modelos, simples ou ajustados, para diversas covariáveis, incluindo potenciais interações e após analisarmos os resíduos, pressuposto de proporcionalidade de hazards, foi optado por dois modelos. O primeiro, mais parcimonioso, definido pelo menor critério de informação de Akaike e pela ausência de significância no teste de razão de verossimilhança quando comparado ao modelo mais complexo. E ambos os modelos, observa-se que apenas a variável gênero masculino apresentou valor estatisticamente significativo para prever eventos (Tabelas 8 e 9).

**Tabela 08 Modelo mais parcimonioso: HAS, sexo masculino e idade estratificados para DAC.**

VARIÁVEIS	HR	DP	IC	p
HAS	1,3	0,33	0,86 – 2,13	0,15
Sexo masculino	2,0	0,44	1,34 – 3,11	0,001
Idade	1,0	0,008	0,99 – 1,0	0,28

**Tabela 09 Modelo mais complexo: HAS, gênero, idade, FE (%) e IMC estratificados para DAC**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>HR</b>	<b>DP</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
HAS	1,4	0,33	0,86 – 2,13	0,15
Sexo masculino	2,0	0,44	1,34 – 3,11	0,001
Idade	1,0	0,008	0,99 – 1,0	0,28
DM	1,3	0,32	0,84 – 2,16	0,20
DLP	0,9	0,22	0,59 – 1,51	0,83
FE	1,0	0,15	0,98 – 1,04	0,27
IMC	0,9	0,26	0,91 – 1,01	0,16

## 5.6. SEGUIMENTO DO ESTUDO

O estudo teve tempo de segmento de 1 dia a 13,42 anos, com média de 5,36 anos (IC 95%= 4,99 – 5,73 anos) e mediana de 5,28 anos.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANTROPOMÉTRICAS:

A média de idade nos hipertensos ( $60,36 \pm 10,39$ ) foi estatisticamente maior que a dos normotensos ( $55,76 \pm 11,42$ ). Além de o achado estar dentro do esperado pela literatura, ele também pode sugerir que os normotensos procurem assistência médica especializada mais precocemente. Existe relação direta e linear da PA com a idade, sendo a prevalência de HAS superior a 60% acima de 65 anos. Estudo realizado com metalúrgicos do Rio de Janeiro e de São Paulo, demonstrou que a prevalência de HAS foi de 24,7% e a idade acima de 40 anos foi a variável que determinou maior risco para essa condição<sup>87</sup>.

Os hipertensos apresentaram maior IMC que os normotensos. Esses achados já foram avaliados por outros autores. Estudos anteriores demonstram que o excesso de peso se associa com maior prevalência de HAS desde idades jovens e que na vida adulta, mesmo entre indivíduos fisicamente ativos, o incremento de 2,4 kg/m<sup>2</sup> no índice de massa corporal (IMC) acarreta maior risco de desenvolver hipertensão<sup>88,89</sup>. Moore et al realizaram um estudo com 623 pacientes com sobrepeso e idade entre 30-49 anos, e 605 pacientes com sobrepeso e idade entre 50-65 anos, em Framingham, Massachusetts, e concluíram que a perda de peso modesta, sobretudo quando sustentada, reduz substancialmente o risco a longo prazo de desenvolver hipertensão arterial<sup>90</sup>.

Os hipertensos apresentaram maior taxa de dislipidemia. Na literatura a relação entre HAS e dislipidemia está estabelecida, de modo que a associação entre os mecanismos envolvidos no aumento da pressão arterial e o nos níveis elevados das lipoproteínas ricas em colesterol vem sendo elucidada por alguns autores. O estudo HOPE e o PROGRESS, que utilizaram inibidores da enzima conversora da angiotensina, demonstraram benefícios marcantes na doença coronariana, sem uma clara relação com a redução da pressão arterial<sup>37,39</sup>.

Os hipertensos apresentaram mais DM que os normotensos. Estes dados indicam que a pressão arterial elevada, na maior parte das vezes não é apenas uma condição isolada, mas uma síndrome com vários aspectos clínicos e que faz parte do perfil do indivíduo de risco cardiovascular elevado. Este fato pode explicar a maior prevalência encontrada não só de diabetes como também de dislipidemia<sup>91,92</sup>. Estudos demonstraram um risco 2,5 vezes maior de DM em pacientes hipertensos e que associação de HAS com DM aumenta o risco de morte em 7,2 vezes, principalmente por causas

cardiovasculares<sup>93</sup>. Pacientes hipertensos e portadores de DM são considerados de alto risco para DAC<sup>94</sup>.

Revascularização miocárdica prévia (cirúrgica ou percutânea), bem como antecedente familiar de doença aterosclerótica foram mais presentes no grupo dos hipertensos e pode ser explicado, não só pela natureza genética da DAC, sua relação fisiopatológica com a HAS, mas também pelas citações acima.

O uso de medicações de IECA e betabloqueadores foi mais freqüente nos hipertensos e é claramente justificável pela própria condição de tratamento da doença em si, a associação de DAC neste grupo de pacientes e os já conhecidos efeitos benéficos dessas drogas na sobrevida deste perfil de pacientes.

## **6.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS:**

No presente estudo, os achados ecocardiográficos demonstraram que os hipertensos apresentaram maior índice de massa ventricular esquerda (IMVE), embora não fossem classificados como portadores de hipertrofia ventricular (IMVE > 115g/m<sup>2</sup> em homens ou 95g/m<sup>2</sup> em mulheres). A relação entre IMVE e níveis tensionais elevados é linear e está bem estabelecida na literatura. Estudos prévios relataram frequência de 49% a 61% de HVE em hipertensos e demonstraram que o aumento do IMVE relaciona-se ao incremento progressivo de eventos cardiovasculares e mortalidade mesmo a partir de valores abaixo dos pontos de corte usualmente empregados para definir “hipertrofia” e até na ausência de doença arterial coronária. O Estudo Framingham mostrou que cada 50 g de aumento da massa de VE, correspondia a um risco relativo para morte de 1,7321<sup>89</sup>. No caso do presente estudo, a diferença do IMVE entre os grupos poderia ser explicada não só pelo aumento crônico da pós-carga ventricular<sup>88,89</sup> e do sistema renina-angiotensina alterado, mas também pelo maior número de indivíduos revascularizados, portador de doença coronária no grupo de hipertensos, condição frequentemente associada a maior peso cardíaco.

Não houve diferença significativa entre os grupos quando se comparou o diâmetro da aorta. Há pouca informação disponível sobre a relação entre hipertensão e diâmetro da raiz da aorta em amostras de base populacional. Em geral, os resultados na literatura são conflitantes<sup>61</sup>. O estudo de Framingham sugeriu que a pressão arterial está positivamente relacionada com o diâmetro do seio de

Valsalva, entretanto, outros estudos não encontraram essa associação<sup>95</sup>. Roman et al realizaram estudo ecocardiográfico com 102 pacientes portadores de insuficiência aórtica importante e constataram que a média do diâmetro da raiz da foi semelhante entre hipertensos e normotensos<sup>96</sup>. Já Kim et al encontraram diferenças significativas principalmente na junção sinotubular e porção proximal ascendente<sup>97</sup>.

Não foi observada diferença em relação à fração de ejeção, apesar de os hipertensos terem apresentado maior IMVE. O Estudo de Framingham foi o primeiro grande estudo prospectivo que comprovou a associação entre aumento da massa ventricular esquerda e posterior desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Porém, convém ressaltar que alterações sutis na função contrátil em estágios precoces da HAS são de difícil interpretação à ecocardiografia tradicional. Gonçalves et al utilizaram recentemente a técnica de *speckle tracking*, modalidade relativamente nova na ecocardiografia e identificou diferenças no padrão de deformidades no grupo de hipertensos no estágio inicial da doença<sup>98</sup>. Tal técnica, entretanto, não foi utilizada na presente pesquisa. Em conformidade com este resultado, ensaios clínicos como estudo LIFE e o HOPE documentaram melhora na função sistólica em paralelo à regressão da HVE após uso de BRA e IECA, medicações utilizadas em 97,9% dos pacientes hipertensos da presente pesquisa.

O grupo dos hipertensos apresentou maior frequência de resultados isquêmicos, isquêmico fixo e isquêmico fixo e induzido na EEF, porém sem significado estatístico. Tais achados são justificáveis, pois no estudo angiográfico das coronárias, o grupo dos hipertensos apresentou frequência significativamente maior de doença aterosclerótica e tinham mais vasos comprometidos. Contemporizando esses achados, estudos anteriores demonstraram que dos vários mecanismos relacionados à HAS e que podem provocar redução na reserva de fluxo coronariano (Doença microvascular, HVE, DAC), somente a doença arterial coronária explicaria a dissinergia transitória que ocorre no estresse. O valor prognóstico das dissinergias estresse-induzidas está bem estabelecido na literatura; sabe-se que pacientes hipertensos com alterações no padrão de motilidade endocárdica apresentam mais eventos cardiovasculares que aqueles que não apresentam<sup>99</sup>.

Não foi observado diferença no índice de escore de motilidade do ventrículo esquerdo entre os grupos. Este dado também foi avaliado por outros autores. Cortigiane et al, através de um estudo prospectivo, multicêntrico, composto por 11 542 pacientes (6.214 hipertensos e 5328 normotensos), portadores de DAC conhecida ou suspeita e que foram submetidos a diferentes modalidades de ecocardiografia sob estresse, obteve resultados semelhantes (hipertensos=  $1,32 \pm 0,19$  vs normotensos  $1,32 \pm 0,21$ ;  $p = 0,92$ ) e observou que a taxa de eventos também era significativamente maior quando alterações da motilidade ventricular esquerda estavam presentes, independente dos níveis tensionais<sup>100</sup>.

### **6.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS CARACTERÍSTICAS ERGOMÉTRICAS:**

Os hipertensos atingiram estágio de Bruce significativamente menor na esteira ergométrica em relação aos normotensos e embora também tenham apresentado maior frequência de pacientes com incompetência cronotrópica e com exames submáximos não houve significado estatístico. Alguns estudos têm demonstrado a relação do condicionamento cardíaco com os níveis pressóricos e reserva coronária. Oliveira e Silva avaliaram um grupo de pacientes idosos portadores de hipertensão arterial sistólica isolada e observaram não haver diferença significativa no tempo de esforço em relação ao grupo de normotenso (hipertenso  $s= 7,1\pm 2,9$ ; normotensos  $=8,8\pm 2,5$ )<sup>101</sup>. Em 2007, Oliveira et al. após estudo com EEF sugeriu que a IC ocorrida durante o teste ergométrico fosse utilizada como parâmetro de risco cardiovascular e não como dado inconclusivo<sup>15</sup>.

O valor prognóstico de uma EE normal, com resposta cronotrópica incompetente ou submáxima é conflitante. Makani et al, mediante uma metanálise de quatorze estudos, com 11.542 pacientes acompanhados durante período médio de 32 meses, observaram que o risco de eventos cardíacos totais foi 278% maior em pacientes com EE anormal e resposta submáxima, quando comparados àqueles com EE normal ( $p < 0,0001$ ; IC 95%: 2,81-5,08), e demonstraram que houve uma tendência de aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes com EE normal submáximo em comparação com exames de resposta cronotrópica máxima (risco relativo: 1,36;  $p = 0,15$ ; IC 95%: 0,89-2,09). Concluíram que pacientes com exame submáximo e EE normal têm maior risco de eventos cardiovasculares que aqueles que atingiram teste de esforço máximo<sup>102</sup>.

Dentre outras causas, a redução do incremento da frequência cardíaca, e o menor condicionamento físico durante o esforço podem decorrer também do uso de medicações como betabloqueadores e aumento do peso corporal, achados mais frequentes nos hipertensos.

Os hipertensos apresentaram maior frequência de alterações eletrocardiográficas, porém sem significado estatístico. É frequente encontrar pacientes hipertensos com coronárias normais, contração segmentar normal e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia durante o esforço, principalmente quando os níveis tensionais não estão controlados ou não há uso de drogas anti-hipertensivas. Estudos demonstraram que tais alterações podem ser revertidas após o controle da HAS. O significado fisiopatológico desse achado permanece incerto. Sabe-se que alterações em ST com coronárias normais estão associadas à redução da reserva de fluxo, maior incidência de arritmia ventricular espontânea ou induzida, e maior IMVE<sup>61</sup>. Os resultados descritos estão de acordo com a literatura e podem ser explicados não só pelas referências acima, mas também porque no grupo de hipertensos foi descrito frequência significativamente maior de pacientes portadores de doença arterial coronária e com maior IMVE.

## **6.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS CARACTERÍSTICAS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICAS:**

Os hipertensos apresentaram frequência significativa maior de doença aterosclerótica, bem como maior número de vasos comprometidos. Dados epidemiológicos demonstram que hipertensos apresentam 2 a 3 vezes maior prevalência de DAC que os normotensos e 60% dos portadores de DAC têm HAS<sup>4,78</sup>.

## **6.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE OS EVENTOS:**

Os achados iniciais da pesquisa permitiram demonstrar, de maneira geral, que os pacientes hipertensos apresentaram mais eventos cardiovasculares que os normotensos, mas não permitiram demonstrar que, ao especificar cada evento, a diferença entre os grupos permanecesse.

Na análise exploratória dos dados, a utilização da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier demonstrou prognóstico significativamente pior não apenas no grupo de indivíduos portadores de HAS, mas também nos portadores de DAC. No teste de log-rank, ao estratificar ocorrência de eventos para presença ou não de DAC, a diferença entre hipertensos e normotensos não foi mantida. Ao empregar o modelo de regressão de Cox, das variáveis testadas, apenas o gênero masculino apresentou significância estatística. Isso demonstra que em ambas os grupos do estudo, mais que a despeito dos níveis pressóricos, quem predisse evento cardiovascular foi a doença aterosclerótica coronária e o gênero masculino.

Quanto ao achado relacionado ao gênero, os dados do presente estudo estão de acordo com a literatura. O gênero masculino apresenta maior número de casos até os 50 anos, enquanto nas mulheres o primeiro evento geralmente ocorre 5 a 10 anos depois<sup>61,103</sup>. Oliveira et al, realizaram estudo prospectivo com angiotomografia de coronárias em 509 pacientes, hipertensos e normotensos, com DAC conhecida ou suspeita, no período de novembro de 2011 a dezembro de 2012 e observaram que o gênero masculino foi um fator determinante de DAC obstrutiva, doença multiarterial, escore de cálcio maior que 100, placas calcificadas e parcialmente calcificadas<sup>104</sup>.

Cortigiane et al também encontraram resultados semelhantes em um estudo de coorte entre hipertensos e normotensos portadores de DAC suspeita ou conhecida submetidos à EE. Os autores observaram taxa anual de evento de 7,0% em pacientes hipertensos e 5,7% em normotensos ( $P = 0,02$ ) com DAC conhecida, e de 3,7% em hipertensos e 2,4% em pacientes normotensos ( $p = 0,0001$ ) com DAC suspeita. Concluíram que idade, sexo masculino, DAC e DM foram as variáveis preditoras de prognóstico em ambos os grupos e que a EE positiva para isquemia miocárdica tem maior valor prognóstico em hipertensos que normotensos; entretanto, EE não isquêmica, prediz melhor prognóstico em normotensos do que em pacientes hipertensos que não apresentam alteração da motilidade ventricular esquerda<sup>100</sup>.

Marwick et al também avaliaram o valor prognóstico da EE em indivíduos portadores de HAS ( $n = 2.363$ ) através de um estudo de seguimento com duração de 10 anos (média de  $4,0 \pm 1,8$ ) e concluíram que o resultado do exame é preditor independente de morte cardíaca em pacientes hipertensos e normotensos com doença coronariana conhecida ou suspeita, sendo incrementado por fatores de riscos e resultados do eletrocardiograma de esforço. Sozzi et al encontraram resultados semelhantes<sup>61,105</sup>.

Hadamitzky et al, encontraram resultados semelhantes mediante a técnica de angiotomografia de coronárias. Foram comparados normotensos ( $n=906$ ) e hipertensos ( $n=906$ ) sem DAC conhecida, durante um período médio de seguimento de 29 meses. Avaliou-se o escore de cálcio, o grau de estenose das coronárias e os segmentos comprometidos. Ocorreram 17 eventos cardíacos no grupo de hipertensos e 13 eventos nos normotensos. O melhor preditor de eventos (óbito, IAM e angina instável) foi o grau de estenose, sendo a taxa anual de 0,3% para os pacientes sem DAC obstrutiva e 1,5% para os pacientes com DAC obstrutiva<sup>106</sup>.

Piersigilli et al, em estudo prospectivo com 769 pacientes com DAC suspeita ou conhecida, submetidos à EEF entre julho de 1996 a fevereiro de 2001 (média de  $18,5 \pm 10,5$  meses) e com exame positivo para isquemia, observaram que 11% dos pacientes apresentaram eventos (0,1% óbito cardíaco, 0,7% IAM, 2,1% angina instável, 3,1% revascularização do miocárdio coronária e 5,0% ATC). O valor preditivo de um teste positivo foi de 30,5%, enquanto o valor preditivo negativo foi de 95,2% em pacientes com DAC clinicamente suspeita ou conhecida. Concluíram que a EEF permite eficaz estratificação de risco a longo prazo, com alto valor preditivo negativo para novos eventos cardíacos<sup>107</sup>.

A HAS é importante fator de risco cardiovascular e faz parte de grandes estudos como Framingham, o INTERHEART e o estudo brasileiro AFIRMAR<sup>108,109,110</sup>. Sabe-se que, quando associada a outras co-morbidades como evidência de doença cardiovascular prévia, a duplicação do risco causado pelo aumento de 10 mmHg na PAD e de 20 mmHg na PAS, implica em conseqüências clínicas mais evidentes. Entretanto, nos últimos anos alguns autores têm chamado a atenção para a necessidade de rediscussão dos níveis pressóricos considerados ideais, pois parece haver uma relação linear entre o risco de morte por causa vascular e os valores da pressão arterial, mesmo dentro do espectro de valores considerados normais<sup>111,112</sup>.

Baseado nisso, alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram benefício no emprego de fármacos anti-hipertensivos em pacientes normotensos portadores de alguma condição que aumenta risco cardiovascular, e concluíram que a magnitude deste efeito estava diretamente relacionada com a intensidade da redução da pressão arterial e o risco estimado em indivíduos com pressão arterial dita normal, mas superior a 115/75 mmHg. Entretanto, o mesmo efeito não foi observado em indivíduo com um risco basal muito baixo, sem critério cardiovascular agravante<sup>40</sup>.

O estudo WHI (Women's Health Initiative), também chamou atenção para esta questão quando observou incidência de morte, infarto e AVE de 1,6/1.000 pessoas/ano entre mulheres com pressão normal, 2,9/1.000 pessoas/ano com pressão normal-limítrofe e de 4,3/1.000 pessoas/ano entre as definidas como hipertensas<sup>41</sup>.

## 7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Devido ao do longo período de recrutamento, os resultados da EEF podem ter sido potencialmente influenciados pela evolução da metodologia, da tecnologia, da experiência do operador e pelos avanços no tratamento clínico e intervencionista da DAC.
- Não se pode excluir a possibilidade de que, durante o seguimento, a terapia médica pode ter sido alterada para se obter controle da HAS bem como de outros fatores de risco para DAC.
- Não foi estabelecido tempo máximo para solicitação do estudo angiográfico das coronárias.
- O estudo angiográfico das coronárias foi realizado por mais de um operador e a variabilidade na leitura das lesões pode ter modulado os resultados.
- Exclusão de pacientes portadores das mesmas características dos incluídos devido dificuldade de contato durante o seguimento pode ser considerada fonte de viés.
- Por se tratar de um estudo retrospectivo, a pesquisa pode apresentar de problemas de confundimento e viés de seleção, em especial o truncamento à direita, pois sendo a DAC uma doença crônica, o risco de ocorrência pode estar superestimado.

## 8 CONCLUSÃO

1. Os indivíduos do gênero masculino e portadores de doença aterosclerótica coronária, apresentaram maior predição de eventos cardiovasculares em ambos os grupos.
2. Os hipertensos apresentaram média de idade maior e maior IMC, mais diabetes, mais dislipidemia, história de revascularização miocárdica prévia, bem como uso de IECA ou inibidores da AT1 e betabloqueadores.
3. Os hipertensos apresentaram maior índice de massa ventricular esquerda.
4. Os hipertensos atingiram menor estágio na esteira ergométrica.
5. Os hipertensos apresentaram maior frequência de doença aterosclerótica coronária bem como número de vasos comprometidos.
6. De modo geral, os hipertensos apresentaram maior incidência, entretanto, ao especificá-los essa diferença não permaneceu.

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

A DAC uma doença sistêmica e multifatorial, cuja fisiopatologia está relacionada à disfunção do endotélio, e diversos estudos têm demonstrado que indivíduos portadores de níveis pressóricos normais não estão isentos de apresentar eventos cardiovasculares futuros.

É possível que marcadores inflamatórios e genéticos possam ser úteis no diagnóstico precoce da DAC e na identificação de indivíduos com evolução desfavorável.

O estudo da genômica vem contribuindo de forma significativa para melhor entendimento da fisiopatologia. Recentemente, sugere-se que os mecanismos epigenômicos exercem significativa influência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cujos microRNAs (miRNAs) exercem papel fundamental. Entretanto estas perspectivas deverão ser confirmadas futuramente, com o prosseguimento de outras linhas de pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. LEEDER S. et al. *A race against time. The challenge of Cardiovascular diseases in developing economies*. 1 ed. Earth Institute: Columbia University, 2004.
2. OMS. **World health statistics** 2011.
3. BEAGLEHOLE R, SARACCI R, PANICO S. **Cardiovascular diseases: causes, surveillance and prevention**. *Int. J. Epidemiol.*, 2001; 30 (1): S1-S4..
4. AMOEDO C. et al. **Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. *Arq Bras Cardiol*, 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
5. MACKAY J, MENSAH G. A. *The atlas of heart disease and stroke*. ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
6. LIM S. S. et al. **Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs**. *Lancet*, 2007; 370: 2054-2062.
7. SMITH S. C Jr. et al. **Our time: a call to save preventable deaths from cardiovascular disease (heart disease and stroke)**. *Circulation*, 2012; 126: 2769-2775.
8. SOARES G. P. et al. **Evolução dos principais indicadores socioeconômicos e queda da mortalidade por doenças do aparelho circulatório em três Estados do Brasil**. *Arq Bras Cardiol*, 2013;100(2):147-156).
9. FUCHS F. D, NIN C. S, KOBAVASHI D. Y. Pré-hipertensão: uma visão a favor do tratamento medicamentoso. *Rev Bras Hipertens*, 2009; 16(2):108-111.
10. STAESSEN J. A, WANG J. G, THIJS L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*, 2001; 358:1305-15.
11. STAESSEN J. A, WANG J. G, THIJS L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens.*, 2003; 21:1055-76.
12. ALVES A. A. *Valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina e adenosina associada à perfusão miocárdica em tempo real em pacientes com doença arterial coronariana suspeita ou confirmada” [tese de doutorado]*. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP), 2010.

13. OLIVEIRA J. L. M et al. Ecocardiografia sob estresse em coronariopatia. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2004; 19(1):55-63.
14. ARRUDA A. M. et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients > or = 65 years of age. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37(4): 1036-41.
15. OLIVEIRA J. L. et al. Prognostic value of exercise echocardiography in diabetic patients. *Cardiovasc Ultrasound*, 2009; 7: 24.
16. WILLIAMS B. The year in hypertension. *JACC*, 2010; 55(1): 66–73.
17. FRASER G. E. *Preventive cardiology*. 3.ed. New York: Oxford University Press, 1986.
18. KOHLER N. R, FIGUEIREDO C. E. P, RIBEIRO C. C. M. Time interval between pairs of arterial blood pressure measurements – Does it matter? *Am J Hypertens*, 2004; 17: 194–196.
19. JAMES et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014;311(5):507-520.
20. CESARINO C. B. et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. *Arq Bras Cardiol*, 2008; 91(1): 31–35.
21. LOLIO C A. Epidemiologia da hipertensão arterial. *Rev. Saúde públ.*, 1990; 24:425-32.
22. ROSÁRIO T. M. et al. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Cardiol*, 2009; 93(6): 672–678.
23. PEREIRA M. et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension*, 2009; 27(5): 963–975.
24. DÓRIA E. L, LOTUFO P. A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. *Rev Hipertens*, 2004; 7(3):86-9.
25. BLOCH K. V, RODRIGUES C. S, FISZMAN R. Epidemiologia dos fatores de risco para hipertensão arterial – uma revisão crítica da literatura brasileira. *Rev Bras Hipertens*, 2006; 13(2): 134-143.
26. LUBIANCA J. N, VALLE F. H, FUCHS F. D. Menopausa e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* , 2008; 15(4):222-24.
27. PEDROSA R. P, DRAGER D. L. Hipertensão arterial sistêmica. *RBM Rev Bras Med*, 2008; 65(12):74-84.

28. BRANDÃO A. A. et al. Blood pressure and overweight in adolescence and their association with insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens*, 2004; 22 ( 1): 111S.
29. APPEL L. J. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. Dash Collaborative Research Group. *N Eng J Med*, 1997; 336(16): 117–124.
30. FJ & MACGREGOR G. A. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Human Hypertens*, 2009; 23: 363–384.
31. PESCATELLO L. S. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, 2004; 36: 533–553.
32. de OLIVEIRA C. M. et al. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study BMC. *Medical Genetics*, 2008; 9: 32.
33. MARTINEZ M. C, LATORRE M. R. D. O. Fatores de Risco para Hipertensão Arterial e Diabete Melito em Trabalhadores de Empresa Metalúrgica e Siderúrgica. *Arq Bras Cardiol* ,2006; 87: 471–479.
34. CONEN D. et al. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1378–1384.
35. LEWINGTON S. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospectives studies. *Lancet*, 2002; 360:1903-13.
36. FUCHS F. D. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2004; 2:89-93.
37. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with *diabetes mellitus*: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355:253-9.
38. STVENSSON P. et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension*, 2001; 8:E28-E32.
39. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 2001; 358:1033-41.
40. FOX K. M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease. Artery Disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: a randomized

double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362:782-788.

41. CONEN D. et al. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ*, 2007; 335:432-41.

42. BARZILAY J. I. et al. Intensive Blood Pressure Treatment Does Not Improve Cardiovascular Outcomes in Centrally Obese Hypertensive Individuals With Diabetes The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial. *N Engl J Med*, 2010; 362:1575-1585.

43. SCHRIER R. W, Estacio RO, Jeffers B: Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia*, 1996; 39:1646–1654.

44. GILES T. D. et al. Expanding the definition and classification of hypertension. *Journal of clinical hypertension*, 2005; 7:505-512.

45. . ARONOW W. S. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *JASH*, 2011; 5:259-352.

46. TIMMERMANS P. B. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, 1993; 45: 205–251.

47. FAVARATO D, da LUZ P. L. Hipertensão e aterosclerose: aspectos fisiopatológicos.. *Rev Bras Hipertens*, 2003; 6: 131-134.

48. CAREY R. M, WANG Z. Q, SIRAGY H. M. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*, 2000; 35: 155–163.

49. GRIENDLING K. K, MURPHY T. J, ALEXANDER R. W. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation*, 1993; 87:1816–1828.

50. LUFT F. C. et al. Hypertension-induced end-organ damage: a new transgenic approach to an old problem. *Hypertension*, 1999; 33:212–218.

51. LAURSEN J. B. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*, 1997; 95: 588–593.

52. ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340: 115–126.

53. GRIENDLING K. K. et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1997; 74: 1141–1148.
54. LAURSEN J. B. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*, 1997; 95: 588–593.
55. MORAWIETZ H. et al. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation*, 1999; 100: 899–902.
56. HARRISSON D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*, 1997; 100: 2153–2157.
57. OLIVEIRA J. et al. A. Exercise Echocardiography - A Decade of Clinic and Echocardiographic Experience. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e imagem cardiovascular*, 2011; 24(1):51-63.
58. ROBERTO M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015; 28 (1).
59. HEYNDRICKX G. R. et al. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol*, 1978; 234: H653-9.
60. PELLIKKA P. A. et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007;20(9):1021-41.
61. MARWICK T. et al. Prediction of outcomes in hypertensive patients with suspected coronary disease. *Hypertension*, 2002; 39(6):1113-1118.
62. CORTIGIANI L, COLETTA C, BIGI R. Clinical, exercise electrocardiographic, and pharmacologic stress echocardiographic findings for risk stratification of hypertensive patients with chest pain. *Am J Cardiol*, 2003; 91(8):941-945.
63. SMART S, DIONISOPOULOS P, KNICKELBINE T. Dobutamineatropine stress echocardiography for risk stratification in patients with chronic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33(2):512-521.
64. POLDERMANS D. et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Chest*, 2001; 119(1):144-149.
65. YAO S. S. et al. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:1084-1090.

66. ARRUDA-OSLON A. et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 5.798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:625-631.
67. MARWICK T. et al. Prediction of Mortality by Exercise Echocardiography A Strategy for Combination With the Duke Treadmill Score. *Circulation*, 2001; 103: 2566-2571
68. VASCONCELOS F. L. et al. Valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse físico em portadores de bloqueio do ramo esquerdo. *Arq Bras Cardiol*, 2011; 97(6):478-484.
69. OLIVEIRA J. L. M. et al. Prognóstico da Incompetência Cronotrópica em Idosos Diabéticos à Ecocardiografia Sob Estresse Físico. *Arq Bras Cardiol*, 2013; 100(5):429-436.
70. SICARI R. et al. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group; O'Connor K , Lancellotti P, Donal E, Piérard LA. Exercise echocardiography in severe asymptomatic aortic stenosis. *Archives of Cardiovascular Disease*, 2010; 103: 262-269.
71. SICARI R. et al. Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 19(4):589-595.
72. WAHI S, HALUSKA B, PASQUET A, Case C, Rimmerman CM, T H Marwick. Exercise echocardiography predicts development of left ventricular dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe aortic regurgitation. *Heart*, 2000; 84:606–614
73. GIMENES V, PICANO E. *Ecocardiografia de Estresse*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
74. TUNICK P. A. et al. Exercise doppler echocardiography as an aid to clinical decision making in mitral valve disease. *J Am Soc Echocardiogr*, 1992; 5:225-230.
75. LEUNG D. Y. et al. Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28(5):1198–1205.
76. GRÜNIG E. et al. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35:980-987.
77. GRÜNIG E. et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation*, 2000; 102: 1145-1150.
78. DEVEREUX R. B. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 450-458.
79. DUBOIS D, DUBOIS E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, 1916; 17: 863-871.

80. NAGUEH S. F. et al. Recommendations for the Evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22 (2):107-133.
81. GIBBONSS J. et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*,. 2002; 106:1883.
82. ATTENHOFER C. et al. Is review of videotape necessary after review of digitized cine-loop images in stress echocardiography? A prospective study in 306 patients. *J Am Soc Echocardiogr*, 1997; 10:179-184.
83. CHEITLIN M. D. et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16:1091-110.
84. MARWICK T. H: Stress echocardiography. *Heart*, 2003; 89:113-118.
85. ARMSTRONG W. F, ZOGHBI W. A: Stress echocardiography: current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45:1739-1747.
86. XAVIER H. T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, 2013; 101(4Supl.1): 1-22.
87. OLIVEIRA J. E. P, VENCIO S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
88. NICOLAU J. C. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*, 2014; 102(3Supl.1):1-61.
89. OLIVEIRA-FILHO, J. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 2012;70(8):621-629.
90. MAGRÌ D. et al. Chronotropic Incompetence and Functional Capacity in Chronic Heart Failure: No Role of  $\beta$ -Blockers and  $\beta$ -Blocker Dose. *Cardiovascular Therapeutics*, 2010; 1:30.
91. JUDKINS M. P: Selective coronary arteriography. Part I: A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*,1967; 89: 815.
92. MARTINEZ M. C, LATORRE M. R. D. O. Fatores de risco para hipertensão arterial e diabetes melito em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica. *Arq Bras Cardiol*,. 2006;87:471-479.

93. BARDAGE C, ISACSON D. G. Hypertension and health-related quality of life: an epidemiological study in Sweden. *J Clin Epidemiol*, 2001;54(2), 172-181.
94. MILLAR J. A, LEVER A. F. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension*, 2000; 36(5):907-911.
95. MOORE L. L. et al. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. ,2005 Jun 13;165(11):1298-303.
96. CHAMNAM P. et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010; 340:1693.
97. GILES T. D. Global cardiovascular risk reduction: new concepts and therapeutic opportunities. *J Clin Hypertens*, 2006; 8(8):2-4.
98. BAKRIS, G. L.; SOWERS, J. R.; ASH Position Paper: Treatment of Hypertension in Patients With Diabetes - An Update. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2008; 10 (9): 707-713.
99. SHIGEO U. et al. Impacts of conventional coronary risk factors, diabetes and hypertension, on coronary atherosclerosis during statin therapy: subanalysis of the TRUTH study . *Investigators. Coronary Artery Disease*, 2012; 23:239 -244.
100. Palmieri et al. Aortic Root Dilattion and Aortic Regurgitation. . *Hypertension*, 2001; 37:1229-1235.
101. ROMAN M. J. et al. Dilatação da raiz da aorta como causa de isolado, regurgitação aórtica grave: a prevalência, padrões clínicos e ecocardiográficos, e sua relação com a hipertrofia e da função ventricular. *Ann Intern Med*, 1987;106:800-807.
102. KIM M. et al. Efeito da hipertensão no tamanho da raiz da aorta e prevalência de regurgitação aórtica. *Hypertension*. 1996; 28: 47-52.
103. GONÇALVES S. et al. Disfunção sistólica ventricular esquerda detetada por *speckle tracking* em hipertensos com fração de ejeção preservada. *Rev Port Cardiol*, 2014;33:23-33.
104. PICANO E. *Stress Echocardiography*. 5 ed. Piza: Springer, 2009; 159-70.
105. CORTIGIANI L. et al. Prognostic implication of stress echocardiography in 6214 hypertensive and 5328 normotensive patients. *Eur Heart Journal*, 2011; 32, 1509-1518.
106. de OLIVEIRA J. J, SILVA S. Valor Diagnóstico do Teste Ergométrico na Detecção da Isquemia Miocárdica Silenciosa no Paciente Idoso com Hipertensão Sistólica. *Arq Bras Cardiol*,1997; 69, (1)67-70.

107. MAKANI H. et al. Cardiac outcomes with submaximal normal stress echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60(15):1393-1401
108. VITALE C. et al. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS, and tibolone on endothelial function in post-menopausal women with increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39(1): 239-39.
109. OLIVEIRA J. L. M. et al. Male gender and arterial hypertension are plaque predictors at coronary computed tomography angiography. *Arq Bras Cardiol*, 2015; in press.
110. SOZZI F. B. et al. Prognostic Significance of Akinesis Becoming Dyskinesis During Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20 (3):257-261.
111. HADAMITZKY M. et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in patients with arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012; 28:641–650.
112. YUSUF S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937-52.
113. PIEGAS L. S. et al. AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*, 2003; 146: 331-338.
114. <http://www.framingham.com/heart/backgrnd.htm>, acessado em 20 de dezembro de 2014
115. CHOBANIAN A. V. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003; 42:1206-1252.
116. LEWINGTON S. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360:1903-1913.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**  
**CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR**  
**Rua Cláudio Batista s/n – Prédio do Centro de Pesquisas Biomédicas - Bairro**  
**Sanatório**  
**CEP: 49060-100 Aracaju -SE / Fone/Fax:(79) 2105-1805**  
**E-mail: cephu@ufs.br**

## **DECLARAÇÃO**

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de pesquisa “**VALOR PROGNÓSTICO DA ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE FARMACOLÓGICO EM NORMOTENSOS E HIPERTENSOS**”, Nº CAAE – 6738.0.000.107-10, sob a orientação da **Prof. Dr. Joselina L. Menezes Oliveira**, teve o título alterado para “**PREDIÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM HIPERTENSOS E NOORMOTENSOS COM ANATOMIA CORONARIANA CONHECIDA E ISQUEMIA MIOCÁRDICA**”.

Cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/UFS, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96)

Aracaju, 13 de ABRIL de 2015.

*Anita Herminia*  
Prof. Ms. Anita Hermínia Oliveira Souza  
Coordenadora do CEP/UFS

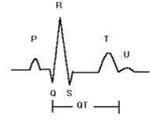
## APÊNDICE A

IDENTIFICAÇÃO					
NOME:				SEXO: <input type="checkbox"/> M    DATA: _____ <input type="checkbox"/> F                    __/__/__	
Profissão:	Idade:	Peso:	Altura:	IMC:	
SINTOMAS					
<input type="checkbox"/> Assintomático		<input type="checkbox"/> Dispnéia		<input type="checkbox"/> Precordialgia típica	<input type="checkbox"/> Precordialgia atípica
FATORES DE RISCO PARA DAC					
<input type="checkbox"/> hipertensãc	<input type="checkbox"/> diabetes	<input type="checkbox"/> dislipidemia	<input type="checkbox"/> obesidade	<input type="checkbox"/> tabagismo	<input type="checkbox"/> anteced. familiares
<input type="checkbox"/> sedentário	<input type="checkbox"/> ativo	<input type="checkbox"/> atleta	<input type="checkbox"/> alcoólatra	<input type="checkbox"/> bebe socialmente	<input type="checkbox"/> não bebe
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS					
<input type="checkbox"/> pré-operatório	<input type="checkbox"/> IAM antigo	<input type="checkbox"/> IAM recente	<input type="checkbox"/> revascularização	<input type="checkbox"/> angioplastia	<input type="checkbox"/> stent
MEDICAÇÕES EM USO					
<input type="checkbox"/> βbloq.	<input type="checkbox"/> nitrato	<input type="checkbox"/> cálcio	<input type="checkbox"/> IECA	<input type="checkbox"/> BRA	<input type="checkbox"/> aspirina <input type="checkbox"/> estatina <input type="checkbox"/> clopidogrel
EXAMES PRÉVIOS					
T. ERGOMÉTRICO	<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/> ineficaz <input type="checkbox"/> não realizado <input type="checkbox"/> BRE				
CATETERISMO	<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/> não realizado				
LESÕES CATE	<input type="checkbox"/> CD ___% <input type="checkbox"/> DA ___% <input type="checkbox"/> CX ___% <input type="checkbox"/> __ <sup>a</sup> Mg ___% <input type="checkbox"/> Diag ___% <input type="checkbox"/> DP ___%				
CINTILOGRAFIA	<input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/> não realizado				
SCAN CARÓTIDAS	EMIC: Dir ___ Esq ___ / Placas: <input type="checkbox"/> Dir ___% <input type="checkbox"/> Esq ___%				
LABORATORIAS	Glic: ___; CT: ___; HDL: ___; LDL: ___; TGL: ___; TSH: ___; T3: ___; Uréia: ___; Creat: ___; K <sup>+</sup> : ___; TGO/AST: ___; TGP/ALT: ___				
ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE PELO ESFORÇO FÍSICO					
INDICAÇÕES EE	<input type="checkbox"/> Pré-operatório		<input type="checkbox"/> Precordialgia		<input type="checkbox"/> Estratificação risco
	<input type="checkbox"/> TE positivo s/ clínica		<input type="checkbox"/> TE negativo c/ clínica		
ACHADOS DURANTE A EE	<input type="checkbox"/> Alteração Segmentar		<input type="checkbox"/> Alteração sob esforço		<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Outras
	<input type="checkbox"/> Alt. segmento ST ___ mm ?		<input type="checkbox"/> ascendente <input type="checkbox"/> retificado <input type="checkbox"/> descendente		
RESULTADO EE	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Isquêmico <input type="checkbox"/> Fixo <input type="checkbox"/> Fixo+Induzido				
FC	Repouso:		Pico:		Final:

## APÊNDICE B



### VALOR PROGNÓSTICO DA ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE FÍSICO



#### IDENTIFICAÇÃO

NOME: \_\_\_\_\_

REGISTRO: \_\_\_\_\_

MÉDICO ASSISTENTE: \_\_\_\_\_

DATA DO EXAME: \_\_\_\_\_

RESULTADO DO EXAME: \_\_\_\_\_

CONTATO TELTEFÔNICO: \_\_\_\_\_

E-MAIL: \_\_\_\_\_

DATA DA ENTREVISTA: \_\_\_\_\_

#### EVENTOS CARDÍACOS

<b>AVC</b>	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	DATA: / /
<b>IAM</b>	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	DATA: / /
<b>CRM</b>	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	DATA: / /
<b>ATC</b>	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	DATA: / /
<b>ÓBITO</b>	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	DATA: / /

#### CAUSA DO ÓBITO

#### CONTATO TELEFÔNICO (DATA, HORA E MOTIVO)

\_\_/\_\_/\_\_ :\_\_ \_\_\_\_\_

#### OBSERVAÇÃO

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

PRÓ REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO E PESQUISA



### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da nossa linha de Pesquisa em Ecocardiografia sob Estresse pelo Esforço Físico no estado de Sergipe. Trata-se de uma metodologia mundialmente aceita, utilizada para estudo de doenças cardíacas, esclarecendo diagnósticos, estratificando riscos cardiovasculares e oferecendo informações importantes no controle terapêutico das coronariopatias, valvopatias e miocardiopatias.

O nosso exame utiliza o estressor mais fisiológico, que é o esforço físico realizado em esteira ou bicicleta ergométrica, com acompanhamento de eletrocardiograma durante todo o protocolo e captação de imagens e ecocardiográficas gravadas em DVD e fotografadas simultaneamente.

O nosso grupo realiza todos os exames no ECOLAB (Laboratório de Ecocardiografia do Hospital São Lucas) em conjunto com a Universidade Federal de Sergipe, onde integramos o grupo de Pesquisa Cardiológica de Sergipe, cujos trabalhos têm contribuído efetivamente para a evolução da Cardiologia em nosso Estado.

Os resultados ficarão sob responsabilidade da Dr<sup>a</sup>. Joselina Luzia Menezes Oliveira, professora do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, sua identidade será preservada e a divulgação destes resultados só será feita entre estudiosos do assunto.

A participação no estudo não apresenta riscos a sua saúde física e mental e é totalmente voluntária, sendo garantida a possibilidade de recusa em participá-lo a qualquer momento sem que isto lhe acarrete qualquer prejuízo. Estamos a sua disposição para esclarecer qualquer dúvida com relação a mesma.

Eu, \_\_\_\_\_, tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso DOU MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Assinatura do paciente ou responsável: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joselina Luzia Menezes de Oliveira – CRM 1018  
(79) 3211-1671 / 9979-3958 / 9989-2632