

PREVALÊNCIA DA HTA NA ACROMEGÁLIA

L. BARROS, I. PAIVA, D. RODRIGUES, L. RUAS, F. CARRILHO, M. CARVALHEIRO,
M. M. A. RUAS
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

Objectivo: Avaliar a prevalência de HTA num grupo de doentes com acromegalia, no momento do diagnóstico e após terapêutica. **Doentes e métodos-** Foram estudados retrospectivamente 57 doentes, 43 do sexo feminino e 14 do sexo masculino, idade média de 45,19±11,9 anos. Na última observação, 9 doentes (15,7%) mantinham-se em remissão e 47 (84,2%) apresentavam acromegalia activa. Consideraram-se hipertensos os doentes com TA sistólica ≥ 140 e /ou diastólica ≥ 90 mmHg. Classificou-se a HTA em 4 estádios:- ligeira, moderada, grave e muito grave. **Resultados-** A prevalência de HTA no momento do diagnóstico foi de 35%. Os doentes hipertensos tinham idade média de 51,75±9,3 anos e os normotensos 41,65±11,6 anos ($p<0,001$). Relativamente aos sexos, a prevalência de HTA foi de 27,9% no sexo feminino e 57% no sexo masculino ($p=NS$). Nos doentes hipertensos a média dos valores encontrados foi de 159±15 (TA sist.) / 97,2±9,8 (TA diast.) mmHg. Do total de casos ($n=20$), 16 (80%) apresentavam HTA ligeira a moderada e os restantes HTA grave ($n=2$) e muito grave ($n=1$). Após início da terapêutica da acromegalia, à data da última observação, apresentavam HTA 22,2% dos doentes com critérios de cura e 46,8% dos doentes em remissão. Dos doentes em que houve cura da acromegalia, nenhum dos inicialmente normotensos veio a desenvolver HTA; dos hipertensos à data do diagnóstico ($n=3$), 2 mantiveram HTA e 1 passou a ser normotenso (66 vs 51 e 66 anos). Dos casos que mantiveram doença em actividade e normotensos à data do diagnóstico, 7 vieram a desenvolver HTA após 4,85±2,03 anos; dos doentes inicialmente hipertensos ($n=16$), apenas num houve normalização da TA. Este último caso dizia respeito a um doente de 27 anos enquanto que os doentes que mantiveram acromegalia activa e HTA tinham idades compreendidas entre 41 e 62 anos (53,8±6,85). **Conclusões-** A prevalência de HTA no momento do diagnóstico foi de 35%, semelhante à maioria dos estudos publicados e superior à da população em geral. Os doentes hipertensos tinham idade significativamente superior aos normotensos e na maioria dos casos a HTA era ligeira a moderada. Verificámos um aumento da prevalência de HTA com o passar dos anos nos casos que mantiveram doença activa. Na nossa série houve normalização da TA em apenas um dos três doentes em remissão pelo que se conclui que a HTA que acompanha a acromegalia é frequentemente irreversível. A possibilidade de normalização da TA parece ser maior nos doentes mais jovens, provavelmente com menor duração da acromegalia.

SUMMARY

Prevalence of Hypertension in Acromegaly

Aim: To estimate the prevalence of hypertension (HT) in a group of patients with acromegaly at the moment of diagnosis and after treatment. **Patients and methods:** Fifty-seven patients, 43 females and 14 males with a mean age of 45.19±11.9 years were studied retrospectively. In the last visit 9 patients (15.7%) were in remission and 47 (84.2%) had active acromegaly. We considered hypertensive the patients with systolic BP ≥ 140 and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg. Hypertension was classified in four stages:- mild, moderate, severe and very severe. **Results:** The prevalence of hypertension at the moment of diagnosis was 35%. The hypertensive patients had a mean age of 51.75±9.3 years and normotensive patients 41.65±11.6 years ($p<0.001$). In females the prevalence of HT was 27.9% and in males it was 57% ($p=NS$). In hypertensive patients ($n=20$), the mean BP was 159±15 (syst.) / 97.2±9.8 (diast.), 16 patients (80%) had mild to moderate HT and the remainder had severe ($n=2$) and very severe ($n=1$) HT. In the last visit, 22.2% of patients were

cured and 46.8% of those with active acromegaly were hypertensive. None of the patients cured and initially normotensive developed HT; among those that were hypertensive (n=3), 2 remained hypertensive and 1 became normotensive. Among patients with active acromegaly and initially normotensive, 7 developed HT 4.85±2.03 years later; of those hypertensive at diagnosis (n=16), only one became normotensive. The last case was 27 years old. The patients that remained hypertensive had a mean age of 53.8±6.85 years (41-62 years). Conclusions: The prevalence of hypertension at the moment of diagnosis was 35%, similar to the majority of studies published and higher than the general population. The hypertensive patients were significantly older than the normotensive patients and most of them had mild to moderate HT. We observed an increase in the prevalence of HT over the years in the cases that maintained active acromegaly. In our series only one of the three patients cured became normotensive, therefore, we concluded that HT in acromegaly is frequently irreversible. The chances of normalization seems higher in younger patients and probably with a shorter duration of acromegaly.

INTRODUÇÃO

A acromegalia associa-se a uma taxa de mortalidade cerca de 2-3 vezes superior à da população em geral¹⁻³. As principais causas desta mortalidade excessiva são as doenças cardíaco e cerebro-vasculares¹⁻³ para as quais a HTA é um dos mais importantes factores de risco⁴.

Clássicamente a HTA é considerada uma das manifestações clínicas da acromegalia. A sua prevalência nesta situação ronda os 30% na maior parte das séries publicadas⁵⁻⁹.

A fisiopatologia desta forma de HTA classificada como secundária ainda não está completamente esclarecida. Sabe-se que existe retenção de sódio com consequente aumento do volume extra-celular e que o sistema renina-angiotensina-aldosterona se encontra frenado^{10,11}, mas a relação entre estas alterações e a hormona do crescimento (GH) ainda não foi clarificada.

Com o presente trabalho pretendeu-se avaliar a prevalência da HTA num grupo de doentes com acromegalia seguidos no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos HUC, no momento do diagnóstico e após terapêutica da acromegalia.

DOENTES E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos dos doentes seguidos por acromegalia desde 1987. O total de casos estudados foi de 57, sendo 43 do sexo feminino e 14 do sexo masculino. A idade média do total dos doentes à altura do diagnóstico era de 45,19 ± 11,9 anos, sendo de 45,77 ± 11,9 anos no sexo feminino e 43,43 ± 11,8 anos no sexo masculino.

Quadro I – Classificação da HTA*

Categoria+	TA sistólica (mmHg)	TA diastólica (mmHg)
Normal	<130	<85
Normal alto	130-139	85-89
Hipertensão		
Estádio 1 (ligeira)	140-159	90-99
Estádio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estádio 3 (grave)	180-209	110-119
Estádio 4 (muito grave)	>210	>120

*-adaptado do JNC V (12).

+Quando a TA sistólica e diastólica caem em diferentes categorias, classifica-se segundo a categoria mais alta.

A TA foi avaliada fazendo a média de pelo menos três medições efectuadas em dias diferentes, na altura do diagnóstico e após o início da terapêutica da acromegalia, nos vários internamentos e consultas de seguimento.

Consideraram-se hipertensos os doentes com valores de TA sistólica ≥ 140mmHg e/ou diastólica ≥ 90mmHg.

Para o estadiamento da HTA usou-se a classificação proposta em 1993 pelo JNC V (*The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*)¹² (quadro I).

Até à data da última observação registada, 9 dos 57 doentes (15,7%) mantinham-se em remissão e 47 (84,2%) apresentavam acromegalia activa. Uma doente encontrava-se em pós-operatório recente pelo que não pode ser incluída em nenhum destes grupos.

O período médio de seguimento foi de 6,31±4,7A.

Consideraram-se em remissão os doentes que apresentavam valores basais de GH ≤ 4mUI/l, frenação na prova da hiperglicemia (GH < 2mUI/l aos 60 min) e IGF1 dentro dos limites da normalidade (13).

Para avaliação estatística dos resultados usou-se o teste t de Student sendo o p < 0,05 considerado significativo.

RESULTADOS

Na nossa série a prevalência de HTA no momento do diagnóstico foi de 35% (fig 1). Os doentes hipertensos tinham idade média de 51,75±9,3 anos e os normotensos 41,65±11,6 anos (p<0,001).

Relativamente aos sexos, a prevalência de HTA foi de 27,9% no sexo feminino e 57% no sexo masculino (p=NS).

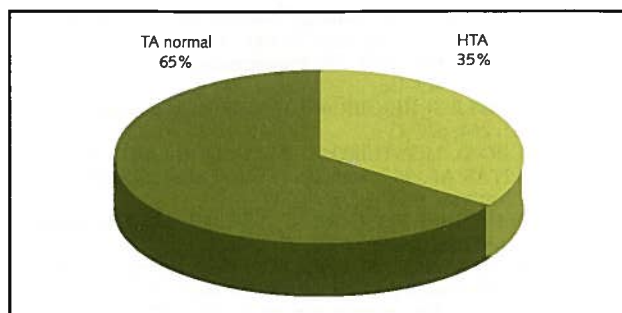


Fig. 1 – Prevalência de HTA no momento do diagnóstico

Nos doentes hipertensos à altura do diagnóstico da acromegália (n=20), a média dos valores de TA encontrados foi de $159,3 \pm 15$ mmHg para a TA sistólica e de $97,2 \pm 9,8$ mmHg para a TA diastólica. De notar que este valor médio poderá ser um pouco inferior à realidade já que nos doentes com valores de TA mais elevados não foi suspensa a terapêutica anti-hipertensora.

Do total de casos (n=20), 16 (80%) apresentavam HTA ligeira a moderada e os restantes HTA grave (n=3) e muito grave (n=1) (fig. 2).

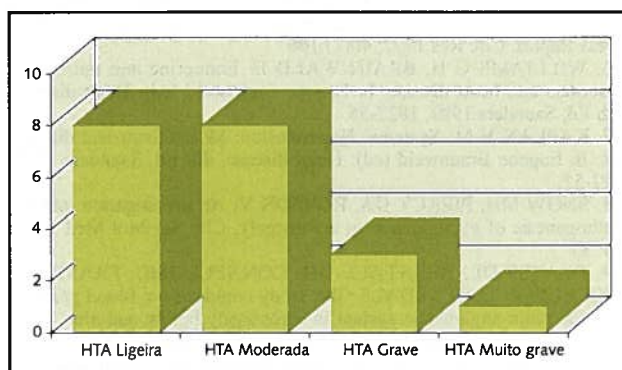


Fig. 2 – Classificação dos doentes hipertensos

Após início da terapêutica da acromegália e até à data da última observação, 22,2% dos doentes com critérios de cura apresentavam HTA, enquanto que naqueles em que se mantinha acromegália activa, esta percentagem se elevava para 46,8% (fig. 3).

Dos doentes em que houve cura da acromegália (n=9) nenhum dos inicialmente normotensos (n=6), veio a desenvolver HTA. Dos doentes hipertensos à data do

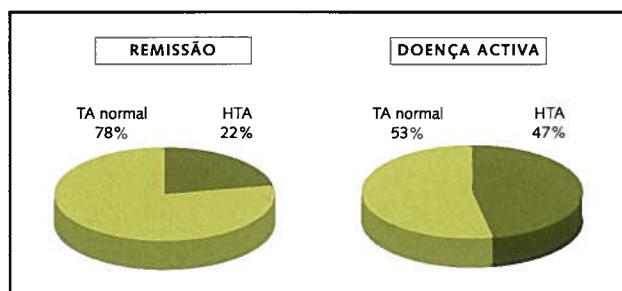


Fig. 3 – Prevalência de HTA após terapêutica da acromegália

diagnóstico (n=3), 2 mantiveram a HTA e outro passou a ser normotenso. As idades destes últimos doentes eram respectivamente de 66, 51 e 43 A.

Dos casos que mantiveram doença em actividade (n=47) e normotensos à data do diagnóstico (n=31), 7 vieram a desenvolver HTA após $4,85 \pm 2,03$ anos. Dos doentes inicialmente hipertensos (n=16), apenas num houve normalização da TA.

Este último caso dizia respeito a um doente de 27 anos com macroadenoma hipofisário em que houve redução significativa dos valores de GH após a cirurgia. Os doentes que mantiveram acromegália activa e HTA tinham idades compreendidas entre 41 e 62 anos ($53,8 \pm 6,85$, em média).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Na nossa série detectou-se HTA no momento do diagnóstico em 35% dos doentes, valor que se assemelha aos resultados de outros estudos publicados⁵⁻⁷.

Poucos dados existem sobre a prevalência da HTA na população em geral e especialmente em Portugal. O INS de 1989, abrangendo uma amostra populacional da região de Lisboa e Vale do Tejo revelou uma prevalência global de 20,3%¹⁴. Na população americana, um rastreio efectuado em 1974 incluindo cerca de 150.000 pessoas com idades entre os 30 e 69 anos, revelou uma prevalência de HTA diastólica (≥ 90 mmHg) de 25,3%¹⁵.

Parece portanto poder concluir-se que a prevalência de HTA na acromegália é superior à da população em geral.

Os doentes hipertensos tinham idade significativamente superior aos normotensos, dado que também é concordante com a literatura^{11,16}.

Ao contrário do que tem sido descrito, encontramos uma maior prevalência de HTA no sexo masculino. No entanto esta diferença não é estatisticamente significativa, dado ser muito menor o número de doentes desse sexo.

Na maioria dos casos a HTA era ligeira a moderada. De facto, tal como tem sido observado, a HTA que acompanha a acromegália é habitualmente ligeira e não complicada¹⁶.

No nosso estudo verificou-se um aumento da prevalência da HTA com o decorrer da doença nos casos em que esta se manteve activa. Embora seja difícil avaliar com rigor a duração da acromegália, parece que a prevalência de HTA é tanto maior quanto maior o número de anos de doença. No entanto, não se pode excluir a possibilidade de que esse aumento seja devido, pelo menos parcialmente, ao avançar da idade dos doentes tal como se sabe acontecer na população em geral¹⁷.

Dos doentes hipertensos à data do diagnóstico e em que houve cura da acromegália (n=3), apenas um passou a ser normotenso. Considerando critérios de cura da acromegália e de TA normal semelhantes aos que usámos no nosso trabalho, outros autores encontraram normalização da TA em aproximadamente 15% dos casos².

O doente em que houve normalização da TA após cura da acromegália era, de entre os três, o mais jovem (43 vs 51 e 66 anos). De igual forma, o doente em que a TA

normalizou após a cirurgia apesar de manter acromegália activa tinha idade muito inferior à dos restantes doentes (27 vs 41-63 anos).

A manutenção ou não da HTA após redução da secreção de GH parece assim relacionar-se com a idade dos doentes (e provavelmente com a duração da doença) à altura em que são submetidos ao tratamento. Alguns autores justificam a permanência da HTA após a cura da acromegália por alterações vasculares periféricas que entretanto se desenvolvem e que a tornam irreversível¹⁶.

O facto de nem todos os doentes acromegálicos serem hipertensos significa que, necessariamente, outros factores para além do excesso de GH participam na génese desta forma de HTA. Até porque tem sido demonstrado não existir relação directa entre valores de TA e níveis de GH^{9,18,19}.

A idade e provavelmente a duração da doença parecem ser factores determinantes da sensibilidade individual para o desenvolvimento e manutenção da HTA tal como verificámos neste estudo.

Sobre o conhecimento da fisiopatologia da HTA na acromegália persistem de facto muitas lacunas. A maioria dos autores tem-se debruçado sobre a retenção de sódio com conseqüente aumento do volume extra-celular, acreditando ser esta a base do desenvolvimento da HTA¹¹. No entanto não existe diferença significativa entre acromegálicos hipertensos e normotensos quanto à retenção de sódio, nem esta se correlaciona com a TA¹⁰.

Outros mecanismos entrarão necessariamente em jogo. Haverá nomeadamente que melhor avaliar a participação do hiperinsulinismo resultante da insulinoresistência que se sabe acompanhar a acromegália^{20,21}.

BIBLIOGRAFIA

1. WRIGHT AD, HILL DM, LOWY C, FRASER TR: Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1969; 39: 1-16
2. NABARRO JDN: Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 481-512
3. BENGTTSSON B, EDEN S, ERNEST I, ODEN A, SLOGREN B: Epidemiology and long term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988; 223: 327-35
4. LEVY D, WILSON PWF, ANDERSON KM, CASTELLI WP: Stratifying the patient at risk for coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990; 119: 712
5. BLAZER R, MCCULLAGH EP: Hypertension in acromegaly. *Am J Med Sci* 1959; 237: 449-453
6. SONADJUAM J, SCHIRGER A: Hypertension in acromegaly. *Am J Med Sci* 1967; 254: 629-33
7. CARVALHO D, MONTEIRO A, BALDAQUE-FARIA A, MEDINA JL, FREITAS AF: 24-h ambulatory blood pressure monitoring in acromegaly. *Arq Med* 1993; 7 (7): 343-49
8. GORDON DA, HILL FM, EZRIN C. ACROMEGALY: A review of 100 cases. *Canad Med Assoc J* 1962; 87: 1106
9. JADRESIC A, BANKS LM, CHILD DF: The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumors. *Q J Med* 1982; 51(NS): 189
10. RITCHIE CM, SHERIDAN B, FRASER R, HADDEN DR, KENNEDY AL, RIDDELL J, ATKINSON AB: Studies on the pathogenesis of Cushing's disease and acromegaly. *Q J Med* 1990; 76.280(NS): 855-67
11. FRASER R, DAVIES DL, CONNELL JMC: Hormones and hypertension. *Clinical Endocrinology* 1989; 31: 701-46
12. Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on detection evaluation and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183
13. FAHLBUSCH R, HONEGGER J, BUCHFELDER M: Surgical management of acromegaly. *Endoc Metab Clin N America* 1992; 21(3): 669-92
14. MARINHO FALCÃO J, LINO AT: Prevalência de «hipertensão arterial declarada» e medição da pressão arterial numa amostra da população da Região de Lisboa e Vale do Tejo. Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde (ed), Lisboa, 1989
15. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The Hypertension Detection and Follow-up Program. A Progress Report. *Circ Res* 1977; 40(1):106
16. WILLIAMS G H, BRAUNWALD E: Endocrine and nutritional disorders and heart disease. In Eugene Braunwald (ed): *Heart disease*, 4th Ed, Saunders 1992, 1827-55.
17. KAPLAN N M: Systemic Hypertension: Mechanisms and diagnosis. In Eugene Braunwald (ed): *Heart disease*, 4th Ed, Saunders 1992, 817-51
18. SNOW MH, PIERCY DA, ROBSON V: An investigation into the pathogenesis of hypertension in acromegaly. *Clin Sci Mol Med* 1977; 53: 87
19. DAVIES DL, BEASTALL GH, CONNELL JMC, FRASER R, MCCRUDEN D, TEASDALE GM: Body composition, blood pressure and the renin-angiotensin system in acromegaly before and after treatment. *Journal of Hypertension* 1985; 3(S3): S413-S415
20. DAVIDSON MB: Effect of Growth Hormone on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Endocrine Reviews* 1987; 8.2:115-31
21. CARVALHO D, VINHA E, PIGNATELLI D, PORTOCARRERO MC, BALDAQUE-FARIA A, PORTOCARRERO M, HARGREAVES MP: Hypertension in acromegaly: Is there a role for ANP, renin-angiotensin system or insulin?. *J. Endocrinol. Invest.* 1990; 13(S2):118