



Sociedade
Brasileira
de Hipertensão

sbh.org.br

ISSN-1809-4260

Abril, Maio e Junho de 2010
Ano 13, Volume 13, Número 2

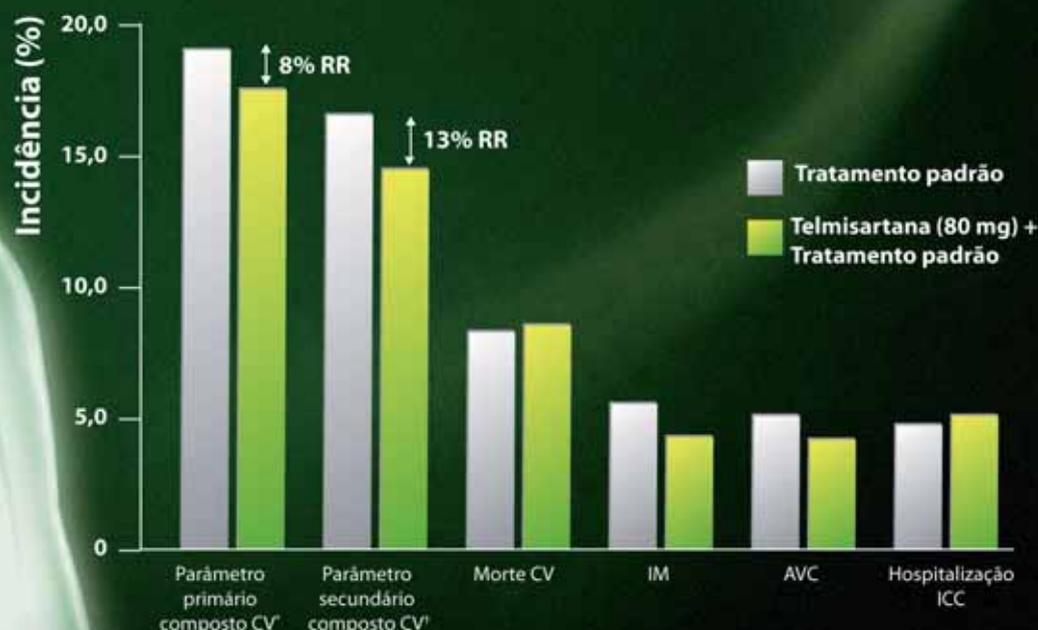
Revista
Hipertensão

- Disfunção erétil associada às doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas: tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos
- Discussão de caso clínico: duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Claudicação intermitente e hipertensão arterial
- Efeito hipotensor do exercício físico
- Avaliação neuropsicológica e hipertensão arterial
- Hipertrofia de ventrículo esquerdo – uma visão global
- Resumos de artigos publicados na literatura mundial
- A escolha entre os bloqueadores do sistema renina-angiotensina para o manejo da hipertensão: da farmacologia à eficácia clínica



Micardis é atualmente o único BRA que demonstrou proteção cardiovascular em relação ao tratamento padrão¹

Telmisartana 80mg evidenciou efeitos protetores para eventos CV graves.²



Parâmetro primário composto CV = morte CV, IM, AVC, hospitalização por ICC (p=0,22; NS) †Parâmetro secundário composto CV (parâmetro primário no estudo HOPE) = morte por causas CV, IM, AVC (p=0,048 versus melhor tratamento padrão apenas)

MICARDIS
telmisartana

POTÊNCIA
24h

CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE À TELMISARTANA OU AOS EXCIPIENTES DA FÓRMULA. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** MICARDIS PODE AUMENTAR O EFEITO HIPOTENSOR DE OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

MICARDIS® (TELMISARTANA) – USO ADULTO. APRESENTAÇÕES: CAIXAS COM 14 OU 28 COMPRIMIDOS DE 40 OU 80MG. INDICAÇÕES: HIPERTENSÃO ARTERIAL. CONTRAINDICAÇÕES: 2º E 3º TRIMESTRES DE GRAVIDEZ, AMAMENTAÇÃO, DISTÚRBIOS OBSTRUTIVOS BILIARES, DISFUNÇÃO HEPÁTICA GRAVE E INCOMPATIBILIDADE HEREDITÁRIA OU HIPERSENSIBILIDADE À TELMISARTANA OU SEUS EXCIPIENTES. REAÇÕES ADVERSAS: INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO E RESPIRATÓRIO, SEPSIS, ANSIEDADE, REAÇÃO ANAFILÁTICA, HIPERSENSIBILIDADE, DISTÚRBIOS VISUAIS, VERTIGEM, DOR ABDOMINAL, DIARRÉIA, BOCA SECA, DISPEPSIA, FLATULÊNCIA, DESCONFORTO ESTOMACAL, VÔMITOS, ANGIOEDEMA, ECZEMA, HIPERIDROSE, ERITEMA, PRURIDO, URTICÁRIA, ERUPÇÃO, RASH, ARTRALGIA, DOR NAS COSTAS, ESPASMOS OU DORES MUSCULARES E NOS TENDÕES, DISFUNÇÃO RENAL, DOR NO PEITO, MAL-ESTAR, ASTENIA, DIMINUIÇÃO DA HEMOGLOBINA, AUMENTO DE ÁCIDO ÚRICO, CREATININA, ENZIMAS HEPÁTICAS E CREATININA FOSFOQUINASE. PRECAUÇÕES: GRAVIDEZ, HIPERTENSÃO RENOVASCULAR, DISFUNÇÃO RENAL E TRANSPLANTE RENAL, DESIDRATAÇÃO, DUPLO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA, OUTRAS CONDIÇÕES DE ESTIMULAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA, ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO, ESTENOSE VALVAR AÓRTICA OU MITRAL E CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA, HIPERCALÊMIA, DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES, INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE. AO DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS, PODE OCASIONALMENTE OCORRER TONTURA OU SONOLÊNCIA. INTERAÇÕES: ANTI-HIPERTENSIVOS, DIGOXINA, RAMIPRIL, LÍTIOS, ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II, AINES. POSOLOGIA: 40MG UMA VEZ AO DIA, PODENDO VARIAR DE 20 A 80MG, COM OU SEM ALIMENTO. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA LEVE A MODERADA: MÁXIMO 40 MG/DIA. INSUFICIÊNCIA RENAL E IDOSOS: NÃO HÁ NECESSIDADE DE AJUSTE DE DOSE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS 1.0367.0110. BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.

1) Neutel JM. Choosing among renin-angiotensin system blockers for the management of hypertension: from pharmacology to clinical efficacy. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(11):213-222.

2) Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*, Published Online August 31, 2008, DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8 *Lancet* 2008; 372(9644):1174-1183.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800-7016633
CAIXA POSTAL 2987
CEP 04794-000 - SÃO PAULO - SP

Documentação científica e informações adicionais para prescrição à disposição da classe médica por meio de nossos representantes, do SAC (08007016633) e da Caixa Postal 2987 - CEP 04794-000 - São Paulo - SP - Brasil
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA
Av. das Nações Unidas, 14.171 - 18º andar - Santo Amaro - São Paulo/SP - CEP 04794-000 - Caixa Postal 2987
Telefone: +55 (11) 4949-4700 - Telefax: +55 (11) 4949-4601 - www.boehringer-ingelheim.com.br
Material de uso destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

**Boehringer
Ingelheim**



Revista Hipertensão

Volume 13 – Número 02

Abril / Junho – 2010

Editor

Dante Marcelo A. Giorgi (SP)

Editores Associados

Fernando Nobre (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Claudia Lucia de Moraes Forjaz (SP)

Luciana Ferreira Angelo (SP)

Rita de Cassia Gengo e Silva (SP)

Conselho Editorial

Agostinho Tavares (SP)

Angela Maria G. Pierin (SP)

Armênio C. Guimarães (BA)

Artur Beltrame Ribeiro (SP)

Carlos Eduardo Negrão (SP)

Dante Marcelo A. Giorgi (SP)

Décio Mion Jr. (SP)

Eduardo Moacyr Krieger (SP)

Elisardo C. Vasquez (ES)

Fernando Nobre (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Frida Liane Plavnik (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Hilton Chaves (PE)

José Eduardo Krieger (SP)

José Márcio Ribeiro (MG)

Maria Helena Catelli de Carvalho (SP)

Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)

Paulo César B. Veiga Jardim (GO)

Robson Augusto Souza Santos (MG)

Rogério Andrade Mulinari (PR)

Wille Oigman (RJ)



Diretoria

Presidente

Fernando Nobre

Vice-Presidente

Carlos Eduardo Negrão

1ª Secretária

Frida Liane Plavnik

2ª Secretária

Andrea Araujo Brandão

Tesoureira

Fernanda Consolim-Colombo

Presidente Anterior

Artur Beltrame Ribeiro

Conselho Científico

Angela Maria G. Pierin

Armênio Costa Guimarães

Ayrton Pires Brandão

Celso Amodeo

Décio Mion Jr.

Dulce Elena Casarini

Eduardo Moacyr Krieger

Elisardo C. Vasquez

Fernando Almeida

José Eduardo Krieger

Luiz Aparecido Bortolotto

Maria Cláudia Irigoyen

Maria Helena C. Carvalho

Maria José Campagnole-Santos

Oswaldo Kohlmann Jr.

Paulo César Veiga Jardim

Roberto Jorge Franco

Robson Augusto S. Santos

Rogério Andrade Mulinari

Wille Oigman

Carta do Presidente

Fernando Nobre



A **Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH** vem experimentando mudanças em sua conformação e funcionamento.

Tudo tem sido feito no sentido de se alcançar a maior objetividade em suas ações, com grande dedicação e trabalho sério.

Ressaltamos, por exemplo, a criação recente de quatro **macrorregionais**, com o que se pretende regionalizar as suas atividades em um país com as dimensões territoriais do Brasil.

Foram criadas as macrorregionais

- **Norte-Nordeste**
(composta pelos estados AC, AM, RO, RR, PA, AP, TO, MA, PI, CE, RN, PB, AL, PE, SE);
- **Brasil Central**
(constituída por MT, MS, GO, DF, MG);
- **Sudeste-Nordeste**
(que é representada pelos estados RJ, ES, BA) e
- **Sul**
(que é representada por RS, PR, SC),

que, como se observa, incorporam todos os estados da nação e o Distrito Federal.

A reformulação do estatuto da SBH incluindo, a partir da próxima gestão, o cargo de **Diretor Científico**, que se responsabilizará pela programação de atividades afeitas à hipertensão arterial, além do já tradicional **Congresso Brasileiro de Hipertensão**, objetiva dar mais dinamismo naquilo que é a sua atividade essencial.

Todos os seus associados poderão, em breve, participar do **Programa de Atualização em Hipertensão Arterial**, que será veiculado na forma de aulas, via WEB, com informações atuais e dinâmicas, proferidas por professores de alta qualificação e envolvimento com essa área específica do conhecimento.

As aulas já foram todas gravadas, restando apenas as suas disponibilizações no site www.sbh.org.br.

O **site da SBH**, que vinha sendo, faz tempo, reformulado está agora dentro das normas legais determinadas pela ANVISA e com conteúdo específico e educativo voltado para o **público em geral** e, em outro acesso, para os **profissionais da saúde, prescritores ou não**.

A própria **revista Hipertensão**, agora no seu segundo número de 2010, pode ser vista na sua reformulação editorial e gráfica com aspecto mais atraente e moderno, além de conteúdo mais amplo e atrativo.

Nesse novo formato os vários departamentos que compõem a **SBH** dispõem de espaço para divulgação de temas de interesse dentro de suas áreas específicas.

A realização do **XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão**, em Goiânia, constituiu-se de sucesso em organização e programa científico, com mais de mil participantes.

Creiam todos que estamos imbuídos da maior vontade de dinamizar a SBH, nunca deixando de cumprir com seus objetivos maiores, respeitando a tradição conquistada em muitos anos de atividades.

O trabalho é árduo e as conquistas, gratificantes.

A **Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH** é patrimônio de todos, assim as sugestões, críticas e, principalmente, o trabalho e apoio serão sempre muito bem-vindos.

Fernando Nobre
Presidente



Carta do Editor

Dante Marcelo A. Giorgi



O tratamento do paciente hipertenso envolve não apenas aspectos vinculados ao controle da pressão arterial, mas também a correta abordagem dos fatores de risco e das comorbidades existentes. Uma das comorbidades, muitas vezes negligenciada, é a disfunção erétil do homem. Na maior parte dos casos, o interesse do médico só se faz após a introdução de anti-hipertensivos, quando os pacientes acusam relação denexo causal entre o medicamento e a impotência. Entretanto, quando é feita uma avaliação mais aprofundada da disfunção erétil pode-se constatar a sua já existência em período precedente ao uso de medicamentos. Apresentamos neste número uma revisão sobre os mecanismos fisiológicos ligados à ereção, seus distúrbios nas doenças cardiovasculares e metabólicas, e atualização sobre o tratamento da disfunção erétil.

Além disso, o artigo do Departamento de Enfermagem da SBH aborda a importância da detecção da doença vascular periférica e o artigo do Departamento de Psicologia permite o reconhecimento das alterações cognitivas que podem estar relacionadas à evolução da hipertensão arterial.

O Departamento de Educação Física revê, didaticamente, os efeitos da atividade física sobre a pressão arterial, destacando não só o papel da atividade física aeróbica como também a importância da realização de atividade resistida no manejo do paciente com hipertensão arterial.

Destacamos que a SBH realizou com grande sucesso o seu XVIII Congresso em Goiânia, sob a presidência do Dr. Sérgio Baiocchi Carneiro e coordenação científica do Prof. Dr. Paulo César Veiga Jardim, cujas atividades são mostradas em destaque.

Apresentamos, ainda, comentários a respeito dos recentes dados sobre conhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial na população norte-americana e sua comparação com os mesmos índices observados em populações rurais. Esses dois extremos exemplificam a necessidade de investimentos contínuos na divulgação da doença, e das suas consequências, para a população, além de capacitação e sensibilização dos profissionais de saúde para a correta abordagem dos pacientes hipertensos. Assim, os aspectos de gestão dos serviços de saúde, motivação dos profissionais, acesso aos medicamentos e educação da população devem ser contemplados em qualquer programa de detecção, tratamento e controle da hipertensão arterial.

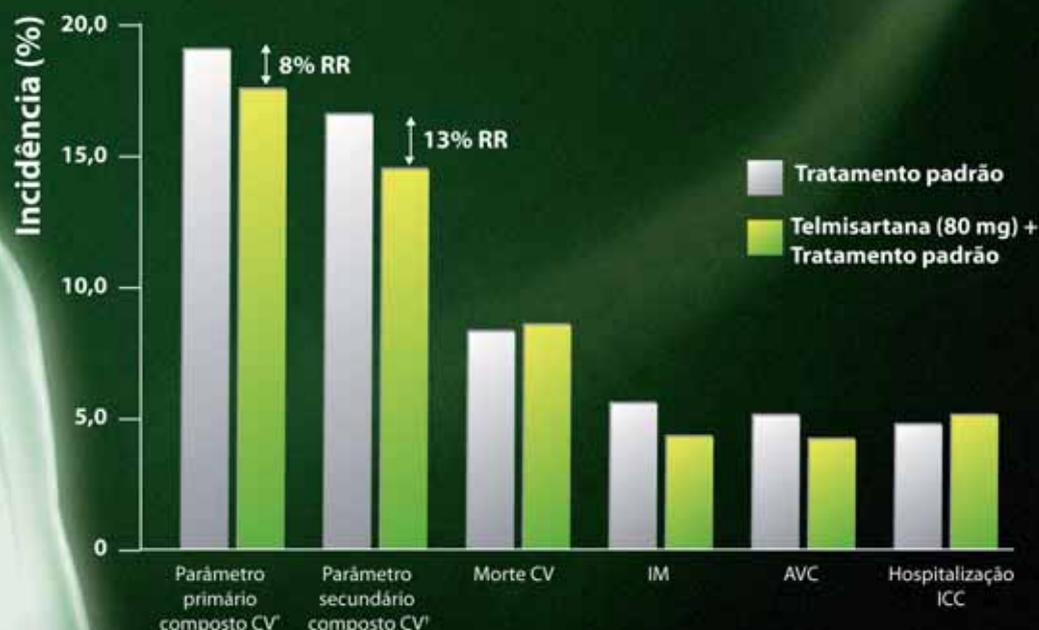
Boa leitura.

Dante Marcelo A. Giorgi
Editor



Micardis é atualmente o único BRA que demonstrou proteção cardiovascular em relação ao tratamento padrão¹

Telmisartana 80mg evidenciou efeitos protetores para eventos CV graves.²



Parâmetro primário composto CV = morte CV, IM, AVC, hospitalização por ICC (p=0,22; NS) †Parâmetro secundário composto CV (parâmetro primário no estudo HOPE) = morte por causas CV, IM, AVC (p=0,048 versus melhor tratamento padrão apenas)

MICARDIS
telmisartana



POTÊNCIA
24h

CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE À TELMISARTANA OU AOS EXCIPIENTES DA FÓRMULA. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** MICARDIS PODE AUMENTAR O EFEITO HIPOTENSOR DE OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

MICARDIS® (TELMISARTANA) – USO ADULTO. APRESENTAÇÕES: CAIXAS COM 14 OU 28 COMPRIMIDOS DE 40 OU 80MG. INDICAÇÕES: HIPERTENSÃO ARTERIAL. CONTRAINDICAÇÕES: 2º E 3º TRIMESTRES DE GRAVIDEZ, AMAMENTAÇÃO, DISTÚRBIOS OBSTRUTIVOS BILIARES, DISFUNÇÃO HEPÁTICA GRAVE E INCOMPATIBILIDADE HEREDITÁRIA OU HIPERSENSIBILIDADE À TELMISARTANA OU SEUS EXCIPIENTES. REAÇÕES ADVERSAS: INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO E RESPIRATÓRIO, SEPSIS, ANSIEDADE, REAÇÃO ANAFILÁTICA, HIPERSENSIBILIDADE, DISTÚRBIOS VISUAIS, VERTIGEM, DOR ABDOMINAL, DIARRÉIA, BOCA SECA, DISPEPSIA, FLATULÊNCIA, DESCONFORTO ESTOMACAL, VÔMITOS, ANGIOEDEMA, ECZEMA, HIPERIDROSE, ERITEMA, PRURIDO, URTICÁRIA, ERUPÇÃO, RASH, ARTRALGIA, DOR NAS COSTAS, ESPASMOS OU DORES MUSCULARES E NOS TENDÕES, DISFUNÇÃO RENAL, DOR NO PEITO, MAL-ESTAR, ASTENIA, DIMINUIÇÃO DA HEMOGLOBINA, AUMENTO DE ÁCIDO ÚRICO, CREATININA, ENZIMAS HEPÁTICAS E CREATININA FOSFOQUINASE. PRECAUÇÕES: GRAVIDEZ, HIPERTENSÃO RENOVASCULAR, DISFUNÇÃO RENAL E TRANSPLANTE RENAL, DESIDRATAÇÃO, DUPLO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA, OUTRAS CONDIÇÕES DE ESTIMULAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA, ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO, ESTENOSE VALVAR AÓRTICA OU MITRAL E CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA, HIPERCALÊMIA, DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES, INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE. AO DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS, PODE OCASIONALMENTE OCORRER TONTURA OU SONOLÊNCIA. INTERAÇÕES: ANTI-HIPERTENSIVOS, DIGOXINA, RAMIPRIL, LÍTIOS, ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II, AINES. POSOLOGIA: 40MG UMA VEZ AO DIA, PODENDO VARIAR DE 20 A 80MG, COM OU SEM ALIMENTO. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA LEVE A MODERADA: MÁXIMO 40 MG/DIA. INSUFICIÊNCIA RENAL E IDOSOS: NÃO HÁ NECESSIDADE DE AJUSTE DE DOSE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS 1.0367.0110. BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.

1) Neutel JM. Choosing among renin-angiotensin system blockers for the management of hypertension: from pharmacology to clinical efficacy. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (1):213-222.
2) Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*, Published Online August 31, 2008, DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8 *Lancet* 2008; 372 (9644):1174-1183.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800-7016633
CAIXA POSTAL 2987
CEP 04794-000 - SÃO PAULO - SP

Documentação científica e informações adicionais para prescrição à disposição da classe médica por meio de nossos representantes, do SAC 08007016633 e da Caixa Postal 2987 - CEP 04794-000 - São Paulo - SP - Brasil
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA
Av. das Nações Unidas, 14.171 - 18º andar - Santo Amaro - São Paulo/SP - CEP 04794-000 - Caixa Postal 2987
Telefone: +55 (11) 4949-4700 - Telefax: +55 (11) 4949-4601 - www.boehringer-ingelheim.com.br
Material de uso destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

Boehringer
Ingelheim



Índice

<i>Disfunção erétil associada às doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas: tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos</i>	76
<i>Discussão de caso clínico: duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona</i>	91
<i>Claudicação intermitente e hipertensão arterial</i>	95
<i>Efeito hipotensor do exercício físico</i>	101
<i>Avaliação neuropsicológica e hipertensão arterial</i>	108
<i>Hipertrofia de ventrículo esquerdo – uma visão global</i>	116
<i>Resumos de artigos publicados na literatura mundial</i>	125
<i>A escolha entre os bloqueadores do sistema renina-angiotensina para o manejo da hipertensão: da farmacologia à eficácia clínica</i>	129
<i>SBH em Foco</i>	132



ARTIGO DE REVISÃO

Disfunção erétil associada às doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas: tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos

Erectile dysfunction associated with cardiovascular and endocrinometabolic diseases: pharmacological and non-pharmacological approaches

Angelina ZanESCO

Departamento de Educação Física, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Rio Claro, SP.

Edson Antunes

Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, Campinas, SP.

Resumo

A disfunção erétil (DE) é definida como a "incapacidade de alcançar ou manter ereção peniana adequada para satisfação sexual" (I Consenso Latino-americano de DE, 2002). A DE ocorre em graus variáveis e apresenta-se associada à piora da qualidade de vida do paciente, particularmente considerando o bem-estar pessoal e as inter-relações familiares e sociais. Estima-se que a DE acometa mais de 152 milhões de homens, e as projeções para 2025 mostram prevalência mundial de 322 milhões. Nos últimos 25 anos, grande parte dos conhecimentos sobre a fisiologia da ereção peniana e a fisiopatologia da DE esteve centrada, principalmente, na compreensão dos mecanismos de liberação neuro-humoral de fatores relaxantes do endotélio. A aplicação de técnicas mais sofisticadas no estudo dos mecanismos centrais (vias cerebrais e espinhais) e locais (músculo liso e endotélio) da ereção peniana tem permitido grandes avanços no gerenciamento científico e clínico da DE. Diversos estudos mostram uma forte correlação entre DE e presença de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias e obesidade). Ambas, doenças cardiovasculares e DE, de fato, compartilham fatores de risco bastante semelhantes; por isso, se aceita atualmente

que a DE pode ser um marcador precoce de doenças cardiovasculares. Na última década, observou-se um grande avanço no tratamento da DE, devido sobretudo ao surgimento da terapia oral, não-invasiva, com inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5), como o sildenafil, tadalafil e vardenafil. Estes fármacos apresentam grandes vantagens no que se refere à farmacocinética e à menor frequência de eventos adversos em relação à terapia tradicional, que consistia basicamente na administração isolada ou combinada de agentes vasoativos por via intracavernosa e/ou intrauretral, como prostaglandina E¹, papaverina e fentolamina. Esta revisão abordará os conhecimentos atuais voltados à fisiologia da ereção peniana, bem como os aspectos fisiopatológicos da DE relacionados às doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas, com ênfase para as estratégias farmacológicas e não-farmacológicas empregadas na clínica médica e em modelos experimentais.

Palavras-chave

Disfunção erétil, óxido nítrico, hipertensão arterial, diabetes mellitus

Endereço para correspondência:

Av. 24-A, 1515, Bela Vista – 13506-900 – Rio Claro – SP
Tel.: (19) 3526-4320 – Fax: (11) 3526-4321
E-mail: azanESCO@rc.unesp.br



Abstract

Erectile dysfunction (ED) is defined as the persistent inability to achieve and/or maintain an erection sufficient for satisfactory sexual performance (I Consenso Latino-americano de DE, 2002). The severity of ED is variable, and is often associated with a negative impact in the quality of life of the patient, particularly on the interpersonal, and social and family relationships. An estimated 152 million men in the world have some degree of ED, and projections for 2025 point at a prevalence of 322 million men. In the past 25 years, most of the physiology understanding of the penile erection and physiopathology of ED has been focused mainly in the comprehension of neurohumoral mechanisms involved in the release of relaxant factors from endothelium. The use of more sophisticated methods for the understanding the central (cerebral and spinal pathways) and local (cavernosal smooth muscle and endothelium) mechanisms of penile erection allowed great advances in scientific and clinical approaches in controlling ED. A number of studies has shown a strong correlation between ED and the presence of the cardio-metabolic diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity). Both cardiovascular di-

sorders and ED share in common similar risk factors, and therefore, nowadays it is believed that ED might be an early marker for cardiovascular diseases. In the past decade, there was a great progress in clinical treatment of ED due mainly to the advent of oral, non-invasive, therapy with phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors such as sildenafil, tadalafil and vardenafil. Such drugs present great advantages in terms of pharmacokinetics and lower frequency of adverse events compared with the traditional ED therapy consisting of intracavernous and/or intraurethral administrations of vasoactive agents such prostaglandin E¹, papaverine and phentolamine, given alone or combined. This review provides an update of physiology of penial erection and physiopathology of the cardiovascular and endocrine-metabolic diseases associated with ED emphasizing the pharmacological and non-pharmacological approaches in clinical studies and experimental models.

Key words

Erectile dysfunction, nitric oxide, hypertension, diabetes.

Anatomia e bases morfológicas da ereção peniana

A anatomia geral do pênis é semelhante em todas as espécies de mamíferos. O pênis humano consiste de três segmentos cilíndricos: os corpos cavernosos pareados, localizados na parte dorsal, e o corpo esponjoso, na parte ventral, que circunda a uretra e forma a glândula peniana na porção distal. Cada um dos corpos cavernosos é circundado por um tecido fibroso e compacto: a túnica albugínea, que é constituída de fibras de colágeno e de elastina. O tecido erétil dos corpos cavernosos é composto por múltiplos espaços lacunares interconectados, revestidos por células endoteliais, e das trabéculas, que formam as paredes dessas lacunas, e consistem de bandas espessas de músculo liso, entre outras estruturas. Os corpos cavernosos são divididos por um septo perfurado, incompleto no humano, que os permite funcionar como uma unidade. A parte proximal do pênis encontra-se ancorada ao osso pélvico, sendo esta região denominada crura dos corpos cavernosos, enquanto a parte proximal do corpo esponjoso forma o bulbo peniano. Tanto a crura quanto o bulbo estão conectados aos músculos estriados. O bulbo peniano está circundado pelo músculo bulbocavernoso (ou bulboesponjoso), ao passo que a crura peniana está circundada pelo músculo isquiocavernoso. A glândula peniana apresenta uma aparência de esponja devido a um vasto plexo venoso com um grande número de anastomoses.

Inervação do trato urogenital

A inervação do trato urogenital é derivada de três classes de nervos periféricos: parassimpáticos sacrais (nervos pélvicos), simpáticos toracolombares (nervos hipogástricos) e somáticos sacrais (primariamente os nervos pudendos). Em humanos, as células que originam os neurônios pré-ganglionares envolvidos na atividade eferente parassimpática estão localizadas na matéria cinzenta intermediária do 2º ao 4º segmentos sacrais da medula espinhal. Em conjunto com os axônios de outros centros espinhais, esses neurônios formam as fibras eferentes sacrais. A estimulação elétrica das rotas S₂-S₄ pode causar ereção em humanos, mas a principal rota de fibras eretogênicas parece ser a S₂. Os nervos pré-ganglionares sacrais atingem o plexo pélvico (ocasionalmente denominado plexo hipogástrico inferior), que está envolvido na regulação neural da função urogenital. Este plexo funciona como um centro de integração dentro do qual os axônios pré-ganglionares fazem conexões sinápticas com neurônios pós-ganglionares que inervam o pênis. As fibras nervosas autonômicas que se projetam do plexo pélvico para o pênis são conhecidas como nervos cavernosos. Algumas fibras adentram a túnica albugínea do corpo esponjoso, enquanto as remanescentes adentram a crura peniana juntamente com entroncamentos terminais da artéria pudenda e das veias cavernosas. A atividade neural parassimpática produz vasodilatação dos vasos sanguíneos penianos, aumentando o influxo de sangue ao tecido cavernoso.



ARTIGO DE REVISÃO

As fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares iniciam-se a partir de neurônios localizados na substância cinzenta inter-mediolateral dos segmentos torácico (T₁₀) e lombar (L₃) da medula espinhal. Fibras pré-ganglionares saem da medula espinhal atingindo a cadeia ganglionar paravertebral, e passam ao longo dos nervos esplâncnicos lombares até atingir o gânglio pré-vertebral no plexo hipogástrico superior (nervo pré-sacral). Este plexo divide-se em nervos hipogástricos direito e esquerdo, os quais contêm fibras pós-ganglionares, bem como axônios pré-ganglionares que passam através dos gânglios pré-vertebrais para fazer conexões sinápticas no plexo pélvico. O nervo pudendo é composto de fibras eferentes que inervam o isquiocavernoso, bulbocavernoso e outros músculos estriados na pélvis, e também compreende informações aferentes de várias estruturas penianas. O nervo pudendo é a via sensorial do pênis, responsável pelas ereções reflexogênicas resultantes de manipulação deste órgão. Em pacientes paraplégicos, a secção unilateral (ou bilateral) do nervo pudendo leva à perda da capacidade de atingir a ereção, ao passo que a neurectomia em indivíduos normais não impede o desenvolvimento da resposta erétil. Estes achados mostram que as ereções são iniciadas por estímulos evocados pelo cérebro, os quais são independentes das vias aferentes penianas.

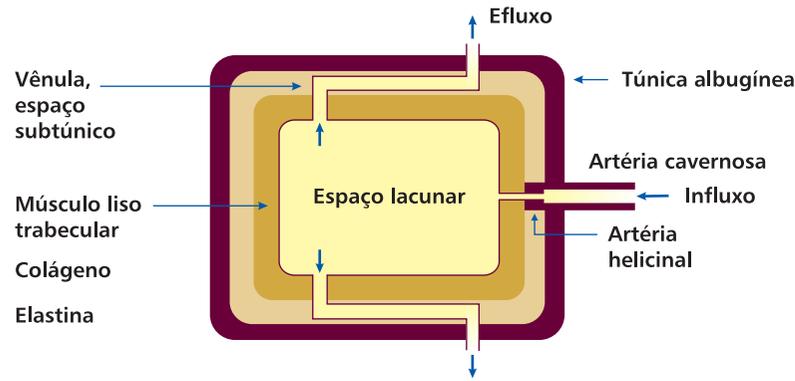
Fisiologia da ereção peniana

O suprimento de sangue ao pênis deriva-se principalmente da artéria pudenda interna. Na maioria dos homens, esta artéria origina-se de uma das divisões do tronco isqueopudendo da artéria ilíaca interna ao nível da junção sacroilíaca. Após atravessar o tronco perineal no canal de Alcock, a artéria pudenda interna origina a artéria peniana, que se subdivide em quatro ramos designados artérias dorsal, uretral (esponjosa), cavernosa e bulbar. A artéria dorsal adentra o pênis, sendo responsável pela rigidez da glândula peniana durante a ereção. A artéria uretral corre longitudinalmente ao corpo esponjoso lateral até a uretra. Durante seu curso, este vaso abastece o corpo esponjoso, tecido uretral e glândula peniana. Após adentrar os corpos cavernosos, a artéria cavernosa divide-se em múltiplas ramificações terminais conhecidas como artérias helicinais, assim chamadas devido ao seu aspecto espiralado durante o estado flácido. Estas arteríolas terminais abastecem os espaços sinusoidais. A artéria bulbar adentra o bulbo do pênis logo após sua origem, e fornece sangue à glândula de Cowper e ao bulbo uretral proximal. A drenagem venosa faz-se através de três subdivisões denominadas superficiais, intermediárias e profundas. A drenagem venosa dos corpos cavernosos ocorre através de vênulas localizadas entre a periferia do tecido erétil e a túnica albugínea. O sistema venoso profundo drena tanto os corpos cavernosos quanto o corpo esponjoso. Os espaços cavernosos são drenados por meio de um conjunto de veias emissárias que rompem a túnica albugínea. Nas posições

média e distal, essas veias se fundem para formar as veias circunflexas, as quais esvaziam-se na veia dorsal profunda. Na região proximal do pênis, as veias emissárias formam a veia cavernosa (veia profunda do corpo cavernoso), que atinge a veia pudenda interna. O corpo esponjoso drena através de um conjunto de veias uretrais e bulbares.

A figura 1 ilustra o mecanismo de ereção peniana. Durante o estado flácido, as arteríolas e os sinusoides estão contraídos, principalmente através de mecanismos α -adrenérgicos, exercendo resistência máxima ao influxo arterial. Neste estado, apenas pequena quantidade de sangue adentra os corpos cavernosos, com propósitos nutricionais. Ao mesmo tempo em que sinusoides estão contraídos, as veias drenam livremente para as veias extrapenianas. Assim, durante o estado flácido, a musculatura lisa trabecular dos corpos cavernosos e das artérias cavernosas e helicinais se mantém em permanente contração. As trabéculas são drenadas pelas vênulas emissárias que se comunicam com as veias cavernosas. A pO₂ é de 20 a 40 mmHg com o pênis no estado flácido. Quando o bloqueio da atividade simpática se instala, essas musculaturas relaxam (tumescência) permitindo o influxo arterial e, conseqüentemente, o aumento progressivo da pressão sanguínea intracavernosa. Apenas o bloqueio da atividade adrenérgica não é suficiente para que seja alcançado o estado de ereção peniana total. É necessário o relaxamento da musculatura lisa cavernosa e das artérias helicinais, quando então ocorre a expansão máxima dos espaços lacunares que terminam por comprimir os plexos venosos subalbugíneos. Durante a ereção, os músculos lisos de arteríolas e sinusoides relaxam, reduzindo, conseqüentemente, a resistência periférica. Assim, a dilatação das artérias cavernosa e helicinal leva ao aumento do fluxo sanguíneo nos espaços lacunares, e o relaxamento do músculo liso trabecular dilata os espaços lacunares, causando expansão do pênis. A pressão sanguínea sistêmica transmitida através das arteríolas helicinais dilatadas expande o músculo liso trabecular contra a túnica albugínea. Esse evento comprime o plexo de vênulas subtúnicas e reduz o efluxo venoso no espaço lacunar; dessa forma, o pênis é mantido no estado rígido. Em resumo, a pressão no espaço lacunar durante a ereção é resultado do equilíbrio entre a pressão de perfusão na artéria cavernosa e a resistência ao efluxo sanguíneo pelas vênulas subtúnicas comprimidas. A redução do efluxo venoso pela compressão mecânica das vênulas subtúnicas é conhecida como mecanismo de oclusão venosa, que leva ao aumento na pressão intracavernosa a um valor próximo da pressão sistêmica arterial média. A ativação de nervos constritores simpáticos causa um aumento do tônus muscular das artérias helicinais e das trabéculas. Este evento resulta na redução do influxo arterial e diminuição dos espaços lacunares, com descompressão das vênulas subtúnicas e aumento do efluxo sanguíneo dos espaços lacunares, promovendo o retorno do pênis ao estado flácido. Os eventos hemodinâmicos que ocorrem durante a ereção e a detumescência requerem alterações coordenadas de fluxo sanguíneo, pressão intracavernosa e volume peniano¹.

FLÁCIDO



ERETO

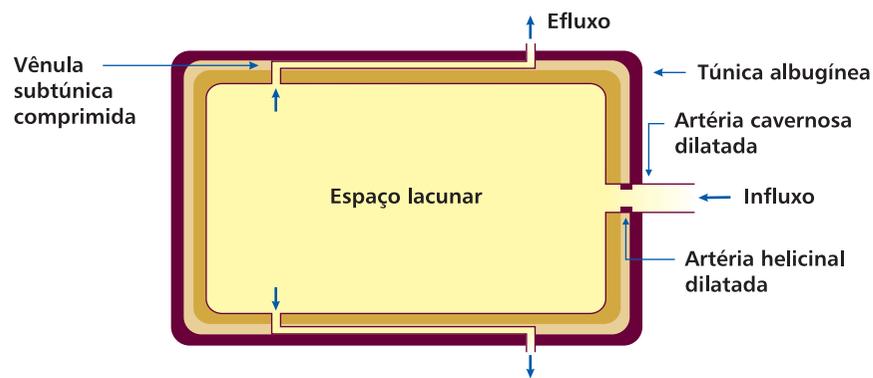


Figura 1

Mecanismo hipotético da ereção peniana (modificado por Krane et al., 1989)⁴⁹.

Como descrito acima, no estado de detumescência, a musculatura lisa do tecido erétil é mantida contraída, principalmente pela liberação de noradrenalina atuando em adrenoceptores α pós-sinápticos, podendo esta liberação ser modulada por receptores α_2 pré-sinápticos. Estima-se que cada célula contenha cerca de 65 mil sítios ligantes do tipo α . A fenilefrina (agonista seletivo para adrenoceptores α_1) e a clonidina (agonista seletivo para adrenoceptores α_2) contraem o músculo liso do corpo cavernoso, indicando a presença de ambos os receptores neste tecido. Entretanto, a clonidina é menos potente e tem atividade intrínseca menor do que a fenilefrina e a noradrenalina, indicando predominância funcional de adrenoceptores do subtipo α_1 . De modo geral, adrenoceptores dos subtipos α_{1A} , α_{1D} , α_{2A} e α_{2C} são expressos no músculo liso dos corpos cavernosos, enquanto receptores α_{1B} e α_{2B} são encontrados no endotélio e/ou nervos. A injeção intracavernosa de antagonistas α -adrenérgicos como a fentolamina produz tumescência e ereção enquanto agonistas α -adrenérgicos causam detumescência. A administração do bloqueador seletivo α_2 idazoxan não produz ereção, reforçando que o tônus do músculo liso dos corpos cavernosos é regulado principalmente pelos adrenoceptores α_1 . Os adrenoceptores dos subtipos β_1 e β_2 estão presentes no tecido erétil humano em densidade aproximadamente dez vezes menor que os adrenoceptores α . Quando injetados sistemicamente em gatos, a terbutalina e o salbutamol (agonistas

seletivos β_2) causam ereção, ao passo que em humanos causa apenas tumescência, mas não ereção completa.

Evidências da participação do óxido nítrico (NO) na ereção peniana

Está bem estabelecido que o processo de ereção envolve a participação de mecanismos não-adrenérgicos não-colinérgicos (NANC). Diversos mediadores foram apontados como responsáveis pelas respostas eréteis mediadas pela ativação de fibras NANC, incluindo o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P, purinas (adenosina e ATP), aminoácidos descarboxilados, histamina, serotonina, prostaglandinas e bradiconina. Entretanto, o NO é hoje reconhecido como o principal neurotransmissor NANC responsável pela ereção peniana, pois esta substância, oriunda de terminações nervosas nitrérgicas, promove o relaxamento do tecido erétil. O NO é também produzido no endotélio dos sinusoides, contribuindo para a resposta erétil².

O NO é um radical livre formado a partir da L-arginina, através de uma reação catalisada por uma família de enzimas denominada sintases do NO (NOS). Existem três isoformas de NOS, denominadas endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e induzível (iNOS), cada qual codificada por diferentes genes. A guanilil ciclase solúvel medeia várias funções fisiológicas

ARTIGO DE REVISÃO

importantes, incluindo o relaxamento de músculo liso e vasodilatação³. A guanilil ciclase solúvel é uma proteína heterodimérica contendo um grupamento heme, e consiste de duas subunidades denominadas α e β com pesos moleculares variando de 72 a 77 kDa cada. A região C-terminal de ambas as subunidades forma um domínio catalítico responsável pela conversão de GTP em GMPc, que é necessário e suficiente para a manutenção da atividade basal da guanilil ciclase solúvel. O grupo prostético heme está localizado na região N-terminal da subunidade α , e a formação do complexo nitrosil-heme induz uma mudança conformacional na guanilil ciclase solúvel que resulta no aumento de sua atividade enzimática. A formação do segundo mensageiro GMPc pelo NO causa a ativação de proteínas quinase dependentes de GMPc (PKG), regulando assim vários processos fisiológicos, incluindo o tônus do músculo liso. A PDE-5, enzima seletiva para o GMPc, encontra-se amplamente distribuída na musculatura lisa em geral, incluindo o corpo cavernoso. Esta enzima controla a via de sinalização do GMPc/PKG, especialmente em baixas concentrações de cálcio. A PDE-5 é a principal isoforma responsável pela degradação de GMPc no corpo cavernoso, cuja inibição causa aumento dos níveis de GMPc que resulta em relaxamento do músculo liso, influxo de sangue no tecido erétil e ereção peniana.

Diversos estudos conduzidos no início da década de 90 mostraram que inibidores de NOS possuem a capacidade de bloquear o relaxamento neurogênico (nitrérgico) do músculo liso cavernoso em várias espécies animais, como coelho, cão, cavalo, primata, rato, camundongo e humanos. Inibidores da NOS também bloqueiam as respostas eretogênicas *in vivo* decorrentes da estimulação do nervo cavernoso, assim como da estimulação da medula sacral e do nervo pélvico. Corroborando os dados de inibidores da NOS, verificou-se que inibidores da guanilil ciclase solúvel são capazes de inibir os relaxamentos neurogênicos de corpo cavernoso, bem como aqueles evocados por agentes que atuam de maneira dependente (acetilcolina) ou independente do endotélio (doadores de NO), confirmando o envolvimento da via do GMPc nos relaxamentos de corpo cavernoso mediados pelo NO^{4,5}.

Alguns experimentos em tecidos eréteis isolados mostraram que o bloqueio de receptores muscarínicos não inibe (ou inibe de modo pouco eficaz) os relaxamentos nitrérgicos. O fato de o bloqueio de receptores muscarínicos não modificar os relaxamentos neurogênicos em corpo cavernoso, aliado à observação de que a acetilcolina endógena não é fator majoritário na geração de NO em tecido erétil, levou à proposição de que o NO proveniente das terminações NANC é de fato o principal mediador neuronal da ereção peniana. Além disso, a observação de que a atropina (antagonista de receptores muscarínicos) é desprovida de efeitos sobre as ereções provocadas por estímulo visual ou por vibração local reforça a hipótese do NO neuronal como mediador primário para o processo de ereção peniana. Entretanto, acredita-se que o

NO liberado do endotélio sinusoidal também contribui para o desencadeamento de uma resposta erétil completa. Isto é baseado em resultados mostrando que o bloqueio de receptores muscarínicos, apesar de não causar decréscimo significativo no fluxo sanguíneo peniano induzido por estimulação de nervos pélvicos, é capaz de reduzir o preenchimento dos corpos cavernosos. Outros estudos mostram que o bloqueio muscarínico também interfere no desenvolvimento da resposta erétil subsequente à estimulação do nervo hipogástrico, pélvico e/ou cavernoso em animais de laboratório. Atualmente, se aceita que parte da resposta erétil neurogênica é dependente da estimulação muscarínica de células endoteliais sinusoidais.

A localização precisa das NOS no trato urogenital foi estabelecida, principalmente, por meio de técnicas imunohistoquímicas e autorradiográficas. Nas diversas espécies estudadas, a nNOS foi encontrada no plexo pélvico, nervos cavernosos e seus terminais nervosos no tecido erétil, além de nervos penianos dorsais e plexos nervosos na adventícia de artérias cavernosa e dorsal. Estudo pioneiro mostrou que a transecção bilateral dos nervos cavernosos em ratos está relacionada à redução do número de nervos penianos que contém NOS, sem alteração aparente nos níveis de expressão da eNOS². Estes dados nortearam o conceito de que o NO é produzido nos nervos e atua como neurotransmissor pós-ganglionar, sendo liberado através de vias eferentes neuronais em resposta a estímulos eretogênicos. A isoforma eNOS foi encontrada no endotélio e nas células musculares lisas do estroma fibromuscular e das artérias helicinais do corpo cavernoso humano, corroborando a existência de liberação endotelial de NO em resposta à acetilcolina no pênis⁶. Entretanto, acredita-se que o endotélio funcione apenas como uma fonte auxiliar de NO no pênis.

Disfunção erétil (DE)

A DE é definida como a incapacidade de alcançar ou manter ereção peniana adequada para a satisfação sexual (I Consenso Latino-americano de DE, 2002). A DE ocorre em graus variáveis e prejudica a qualidade de vida, particularmente o bem-estar pessoal e as inter-relações familiares e sociais. Estima-se que a prevalência mundial de DE seja de mais de 152 milhões de homens, e as projeções para 2025 mostram uma prevalência de aproximadamente 322 milhões.

A etiologia da DE é multifatorial e pode ser de origem orgânica, neurogênica ou ambas. Na DE orgânica, as causas mais comuns são de origem vasculogênica, que está diretamente relacionada às doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias e obesidade. A presença simultânea dessas doenças foi posteriormente denominada síndrome metabólica ou síndrome da resistência à insulina (originalmente conhecida como síndrome X ou plurimetabólica). A prevalência da síndrome metabólica alcança



proporções epidêmicas mundiais, estimando-se que atinja de 15% a 25% dos indivíduos em países industrializados. É atualmente considerada um dos principais problemas de saúde pública. A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da síndrome metabólica, cuja prevenção primária é um desafio mundial. Cerca de 34% dos adultos com idade superior a 20 anos apresentam síndrome metabólica na população americana. Entre os homens, a síndrome metabólica apresenta prevalência maior em indivíduos com idade superior a 60 anos (51,5%), seguidos por indivíduos com 40 a 59 anos (40,8%), e menor incidência nos jovens, de 20 a 39 anos (20,3%). O tabagismo, o envelhecimento e o sedentarismo são também considerados fatores de risco que atuam de maneira sinérgica no desenvolvimento da DE vasculogênica⁷.

Estudos clínicos e epidemiológicos mostram uma forte correlação entre a síndrome metabólica e DE⁸. A síndrome metabólica e o aumento da gordura abdominal têm sido associados à DE em homens com idade acima dos 50 anos, numa proporção que varia de moderada a grave. Assim, a DE parece funcionar como marcador da presença de síndrome metabólica em homens com índice de massa de corpo maior que 25 kg/m².

A etiopatogenia da DE associada à síndrome metabólica parece refletir alterações morfofuncionais da musculatura lisa cavernosa, associadas à diminuição da biodisponibilidade do NO (e/ou da reatividade ao NO endógeno), ao aumento do estresse oxidativo e à maior contratilidade da musculatura lisa. Além disso, tem sido sugerido que o diagnóstico de DE em "indivíduos saudáveis" é indicativo de alterações precoces no sistema vascular. Dessa forma, a DE tem sido considerada um marcador para o diagnóstico de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas.

Abordaremos a seguir os mecanismos envolvidos na DE associados a hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemias e os avanços farmacológicos na terapia da DE, bem como o papel da prática regular de exercício físico na prevenção e/ou tratamento da DE, em seres humanos e em animais de laboratório.

Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é uma doença crônico-degenerativa de etiologia multifatorial e poligênica, caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados normalmente associados a alterações metabólicas e hormonais e fenômenos tróficos, hipertrofia cardíaca e vascular⁹. A hipertensão arterial apresenta custos socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente de lesões em órgãos-alvo como coração, cérebro, vasos sanguíneos, rins e retina. Estima-se que cerca de um bilhão de indivíduos apresentam hipertensão arterial em todo o mundo, sendo esta responsável por aproximadamente 7,1 milhões de óbitos por ano. Desses hipertensos, cerca de 50% estão na faixa etária de 60 e 69 anos e ¾ destes, acima de

70 anos¹⁰. No Brasil, estudos mostram que a prevalência da hipertensão arterial situa-se entre 22,3% a 43,9% da população. É considerada um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, representando alto custo social, uma vez que é responsável por cerca de 40% dos casos de aposentadoria precoce e absenteísmo no trabalho. Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da hipertensão arterial, sendo os principais a obesidade, as dislipidemias, o ganho de peso, a dieta rica em sal, as alterações nos níveis hormonais e o sedentarismo¹¹. O controle da pressão arterial é complexo e envolve diferentes sistemas e substâncias. O sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático), associado aos pressorreceptores, quimiorreceptores e mecanorreceptores, desempenha importante papel na gênese e/ou manutenção da hipertensão arterial. Substâncias vasoativas presentes na circulação ou sintetizadas pelas células endoteliais participam na regulação da pressão arterial por meio do controle do tônus vascular, modulando a resistência vascular periférica e o remodelamento vascular.

Por outro lado, a associação entre hipertensão arterial e DE é ainda de difícil compreensão. Estudos mostram que cerca de 30% dos pacientes hipertensos apresentam DE, que está diretamente relacionada à gravidade e ao período da hipertensão arterial. A etiopatogenia da DE na hipertensão arterial tem sido associada ao aumento do estresse oxidativo e à maior contratilidade da musculatura lisa.

O aumento do estresse oxidativo está diretamente relacionado à maior atividade das enzimas oxidantes, como a xantina oxidase, o citocromo P-450, a via da cicloxigenase, a eNOS desacoplada e a NADPH oxidase, que são capazes de produzir as espécies reativas de oxigênio (EROS), como o ânion superóxido (O₂⁻), o radical hidroxila (OH[·]), o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), e o peroxinitrito (ONOO⁻). A NADPH oxidase é a principal enzima formadora de ânion O₂⁻ que possui grande citotoxicidade e está envolvida na gênese da hipertensão arterial. Cabe ressaltar que a reação do O₂⁻ com o NO produzido pela célula endotelial reduz a biodisponibilidade deste agente dando origem a uma molécula altamente instável, o OONO⁻, capaz de oxidar proteínas, lipídios e ácidos nucleicos provocando danos celulares, através da ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), fatores de crescimento, e de citocinas, que por sua vez desencadeiam alterações estruturais e funcionais, como o remodelamento vascular, aumento da deposição de proteínas da matriz extracelular, aumento do processo inflamatório e da permeabilidade endotelial nos tecidos envolvidos.

A maior contratilidade da musculatura lisa cavernosa na hipertensão arterial parece estar relacionada ao aumento da sensibilidade do sistema contrátil à via de sinalização da RhoA/Rho-quinase, que promove maior interação entre os filamentos de actina-miosina, contribuindo para a manutenção do estado flácido peniano ou maior dificuldade de ereção. Cabe salientar que o sistema RhoA/Rho-quinase, como se verá mais adiante, é uma via de sinalização adicional àquela já classicamente descrita para o sistema de adre-



ARTIGO DE REVISÃO

noceptores α em musculatura lisa vascular, cuja ação está relacionada à manutenção do estado contrátil dos filamentos da cadeia leve de miosina e actina, aumentando a resistência vascular. Este sistema foi descrito em vários leitos vasculares, e está presente no tecido cavernoso.

Diabetes mellitus

Em 2000, havia cerca de 171 milhões de adultos com diabetes mellitus, sendo que o Brasil ocupa o 8º lugar, com cerca de 4,6 milhões. As estimativas para o ano de 2030 são preocupantes, podendo o número de diabéticos atingir cerca de 366 milhões, e o Brasil poderá alcançar o 6º lugar, com cerca de 11,3 milhões de casos. O diabetes mellitus é uma doença endócrino-metabólica caracterizada por hiperglicemia (glicose de jejum > 100 mg/dL), que afeta os diferentes sistemas do organismo, principalmente sistema cardiovascular, renal, nervos periféricos, articulação e sistema de coagulação. O diabetes mellitus é classicamente dividido em dois tipos principais, tipo 1 e tipo 2. O diabetes mellitus tipo 1 responde por 5%–10% dos casos clínicos de diabetes; sua causa está relacionada ao sistema autoimune, no qual ocorre destruição das células β pancreáticas, levando à deficiência de insulina. O diabetes mellitus tipo 2 possui maior prevalência na população, e sua etiopatogenia é multifatorial, sendo que fatores genéticos, obesidade, sedentarismo e tabagismo contribuem para sua elevada incidência. Caracteriza-se por resistência das células em responder à insulina, e/ou defeito nas células β do pâncreas em produzir quantidade suficiente de insulina para a manutenção da glicemia e regulação do metabolismo dos carboidratos. As complicações relacionadas ao quadro de diabetes mellitus residem primariamente no sistema cardiovascular e sistema renal. O paciente diabético possui cerca de duas a quatro vezes maior risco de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico quando comparado a indivíduos não-diabéticos.

Diversos trabalhos mostram que o diabetes mellitus provoca redução da resposta relaxante dependente de endotélio em diferentes leitos vasculares, como aorta, mesentérica e coronária. Os mecanismos envolvidos na redução desta resposta relaxante têm sido associados a menor produção de fatores relaxantes derivados do endotélio e/ou sua menor biodisponibilidade, que podem ser acompanhados de aumento na geração de fatores constritores derivados do endotélio¹². Assim, o diabetes mellitus caracteriza-se também pela presença de disfunção endotelial, que contribui grandemente para suas complicações vasculares. Evidências mostram que a gênese das micro e macroangiopatias presentes no quadro de diabetes está positivamente associada à hiperglicemia, que estimula a ativação de diversas vias de sinalização relacionadas ao metabolismo da glicose. Entre elas, a mais estudada atualmente é a via dos produtos finais da glicação avançada (AGEs), que promove efeitos adversos como alteração das propriedades químicas e funcionais das diferentes

células do organismo. Estes efeitos são provocados por excessiva produção de EROs, bem como aumento na expressão de mediadores inflamatórios desencadeados pela formação das AGEs. Indivíduos diabéticos possuem níveis elevados de AGEs quando comparados com indivíduos não-diabéticos. A formação de AGEs por sua vez provoca menor biodisponibilidade de NO e atividade da eNOS.

Estudos epidemiológicos mostram que a DE é três vezes mais comum em diabéticos em comparação com homens não-diabéticos. A DE está presente em cerca de 35% a 75% de todos os homens com diabetes mellitus, e pode ocorrer nos estágios iniciais da doença. Estudos farmacológicos mostram sistematicamente que as respostas relaxantes a diferentes agonistas são reduzidas em corpo cavernoso de animais de laboratório ou de homens diabéticos. Além disso, observou-se aumento da sensibilidade da resposta contrátil em corpo cavernoso isolado de homens diabéticos com DE. Ao menos dois mecanismos existem para explicar a DE no diabetes mellitus: menor biodisponibilidade de NO, por excessiva produção de EROs, e maior ativação de vias contráteis da musculatura lisa cavernosa. Estes dois mecanismos possuem um elo comum: a hiperglicemia, que provoca aumento do estresse oxidativo, por vias glicolíticas, e aumento da sensibilidade da musculatura lisa cavernosa aos íons cálcio, elevando a contratilidade vascular. A eficácia dos inibidores da PDE-5 em homens diabéticos com DE é de aproximadamente 50%, enquanto a da população em geral é de 70%–89%. Portanto, avanços nas terapias farmacológicas e não-farmacológicas são fundamentais para promover melhor qualidade de vida para estes pacientes, bem como para suas famílias.

Dislipidemia

A dislipidemia é caracterizada pelo aumento na concentração de um ou mais componentes lipídicos presentes no sangue. Pode ocorrer de maneira isolada, quando apenas um dos componentes lipídicos está aumentado, como na hipertrigliceridemia (triglicérides > 150 mg/dL), ou pode caracterizar-se como mista, quando mais de um dos componentes está aumentado (LDL-colesterol > 130 mg/dL e triglicérides > 150 mg/dL); ou ainda, quando temos aumento de um componente associado à diminuição de outro (LDL-colesterol > 130 mg/dL e HDL-colesterol < 40 mg/dL para homens). As causas das dislipidemias podem ser classificadas em primária, quando a origem está relacionada a fatores genéticos, metabólicos e ambientais; e secundária, advindas de uma ou mais doenças, como hipotireoidismo, diabetes mellitus e falência renal. Os fatores genéticos provocam aumento de LDL-colesterol e diminuição de HDL-colesterol plasmáticos, que podem ocorrer simultaneamente ou não. A quantidade de gordura da dieta é um outro importante fator que contribui para o aumento e manutenção dos níveis elevados de colesterol sanguíneo. As dietas com alto teor de ácidos graxos saturados e colesterol, especialmente os de origem animal, aumentam significativamente os níveis de colesterol. As dislipidemias estão intimamente relacionadas ao proces-

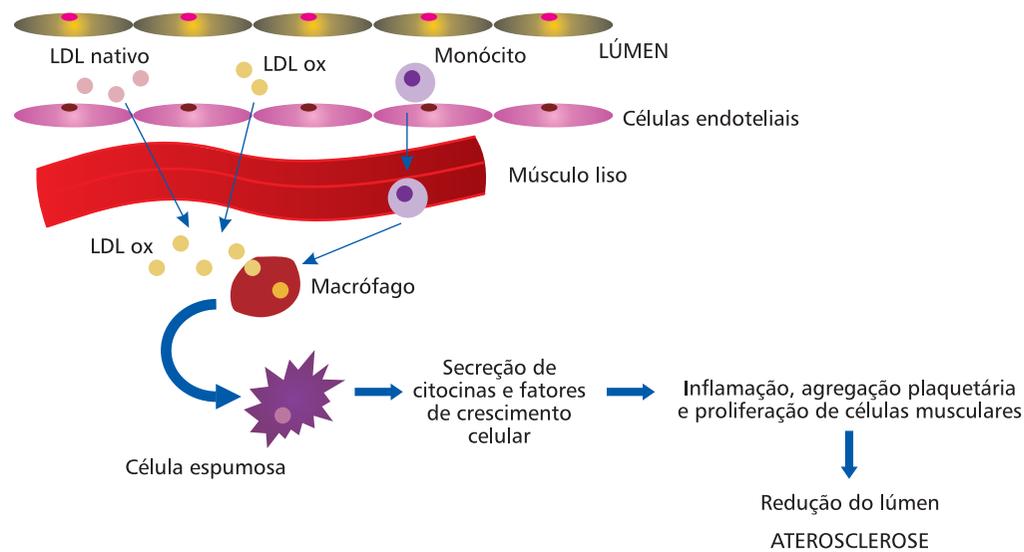


Figura 2

Etapas do processo da aterosclerose, a partir da alteração dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol (adaptado de Barter e Rye, 1996)⁵⁰.

so de aterosclerose, uma doença cardioinflamatória, que se caracteriza por acúmulo de LDL-colesterol na camada íntima das artérias, e a adesão de células brancas (macrófagos, neutrófilos e linfócitos), hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa e desenvolvimento da placa de ateroma. A placa aterosclerótica apresenta calcificações em sua evolução, promovendo um endurecimento da parede arterial com possível rompimento e formação de trombos, e seu desprendimento para a circulação. O processo de oxidação das moléculas de LDL-colesterol ocorre tanto no lúmen como na camada íntima dos vasos, ou seja, extra e intracelularmente. A molécula de LDL oxidada ou a molécula de LDL nativa é avidamente captada por receptores específicos (receptores de LDL) presentes na célula endotelial. A presença de LDL-colesterol oxidado promove a migração de monócitos para a região, e sua posterior diferenciação em macrófagos. Dentro da camada íntima da artéria, os macrófagos passam a englobar as moléculas de LDL-colesterol oxidado e tornam-se células de espuma (*foam cells*). Assim, as células de espuma nada mais são que macrófagos com grande concentração de moléculas de LDL-colesterol oxidadas em seu interior¹³.

O NO impede a formação da molécula de LDL-colesterol oxidada, por meio de sua ação antioxidante (dependente da concentração), diminuindo a formação de radicais livres, fundamentais para o processo de oxidação das moléculas de LDL-colesterol. Além disso, a ação antiagregante do NO impede a formação de trombo, em decorrência do processo de aterosclerose. Portanto, a disfunção endotelial com deficiência na produção de NO e/ou sua biodisponibilidade provocam maior oxidação das moléculas de LDL-colesterol,

acelerando as complicações da aterosclerose.

Trabalhos usando corpo cavernoso de coelhos mostram uma relação positiva entre a presença de dislipidemia e redução da resposta relaxante. Além disso, estudos epidemiológicos mostram que alterações no perfil lipídico são fatores de risco para a DE. A etiopatogênese entre dislipidemia, aterosclerose e DE está diretamente relacionada à disfunção endotelial que ocorre pela oxidação das moléculas de LDL-colesterol, levando à liberação de mediadores inflamatórios (citocinas), provocando lesão das células endoteliais (veja figura 2, para maiores detalhes). Secundariamente à disfunção endotelial, ocorre aumento na produção de EROs determinando menor biodisponibilidade de NO para as células musculares lisas cavernosas, o que por sua vez leva à formação de trombos na área lesada pela aterosclerose, obstruindo parcial ou totalmente o fluxo sanguíneo para a região dos sinusoides cavernosos, contribuindo para a DE.

Terapêutica da disfunção erétil

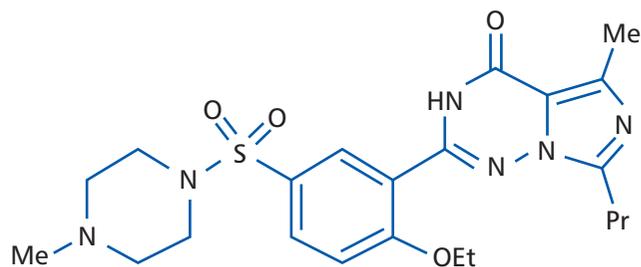
Na última década, houve grandes avanços no gerenciamento clínico da DE, que compreendeu desde técnicas cirúrgicas e agentes administrados por vias intracavernosa e intrauretral até o desenvolvimento da terapia oral com inibidores de PDE-5, que representa o início de terapias farmacológicas não-invasivas para o tratamento da DE. A atividade física regular tem sido recomendada como terapia não-farmacológica na prevenção ou no tratamento das doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas associadas à DE.

ARTIGO DE REVISÃO

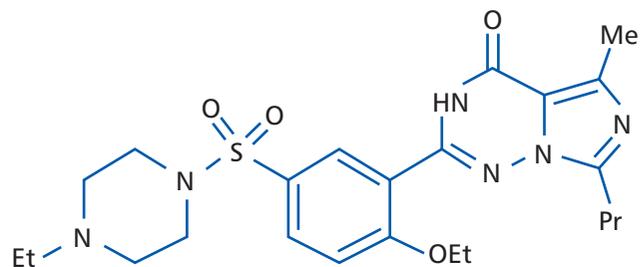
Inibidores da PDE-5

A principal terapia para a DE envolve tratamento oral com inibidores de PDE-5. O sildenafil, medicamento cujo alvo original era o tratamento da *angina pectoris*, foi aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento oral da DE. O mecanismo de ação dos inibidores de PDE-5 envolve inibição da hidrólise catalítica do GMPc intracelular, promovendo acúmulo deste nucleotídeo cíclico e ativação da PKG, ampliando o relaxamento da musculatura lisa cavernosa e, conseqüentemente, a ereção peniana. Além do sildenafil, o FDA aprovou em 2003 dois novos inibidores de PDE-5 para o tratamento por via oral da DE: o vardenafil (Levitra™) e o tadalafil (Cialis™). Estes três inibidores apresentam estrutura muito similar ao GMPc, e competem com o substrato pelo sítio catalítico da enzima. Estas três moléculas apresentam um sistema de anel duplo heterocíclico nitrogenado, simulando a base purina do GMPc que interagem no mesmo sítio catalítico da PDE-5 (veja figura 3, para maiores detalhes). Eventos adversos como cefaléia, rubor facial, congestão nasal, dispepsia e transtornos visuais têm sido relacionados ao uso desses três inibidores da PDE-5. Embora alguns destes efeitos secundários, como deficiência visual, tenham sido atribuídos à inibição da PDE-6, dados recentes mostram que a retina humana contém isoformas da PDE-5 e da PDE-6.

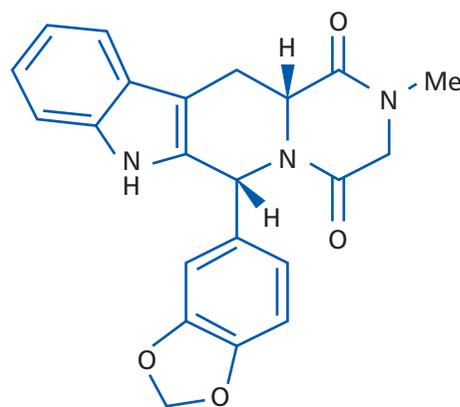
Na ausência de NO, condição premente na DE de causa orgânica, a eficácia do sildenafil é menor, e, por isso, tem-se procurado por alternativas terapêuticas para esses casos. Resultados reportados para o nitrato de sildenafil (NCX 911), droga que combina a atividade inibitória da fosfodiesterase com a capacidade doadora de NO, mostraram que este composto é mais potente do que o citrato de sildenafil em corpo cavernoso humano¹⁴. Em condições de deficiência de NO em coelhos, o NCX 911 produz relaxamentos com a mesma potência da dos tecidos controle, ao passo que o sildenafil foi cinco vezes menos potente nestes tecidos¹⁵. Além disso, o NCX 911 ampliou os relaxamentos induzidos pelo carbachol (agonista muscarínico) e diminuiu a formação de O₂⁻ em corpos cavernosos de coelhos hipercolesterolêmicos, em comparação com o sildenafil. O bloqueio da síntese de NO não alterou a potência desse composto em corpo cavernoso, sugerindo que a combinação de atividade doadora de NO e inibitória de fosfodiesterase pode ser uma boa estratégia para o tratamento da DE. Outra desvantagem do sildenafil são seus eventos adversos relacionados à redução da resistência vascular periférica. Recentemente, relatou-se a síntese de 20 novos análogos do sildenafil visando à melhora da eficácia terapêutica deste composto. Um desses compostos, quimicamente denominado 6f (5-{2-Ethoxy-5-[(4-(4-fluorophenyl)piperaziny)sulphonyl] phenyl}-1-methyl-3-N-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, mostrou-se mais potente que o citrato de sildenafil no corpo cavernoso, mas não em aorta, tornando este composto (ou similares) uma alternativa interessante para o tratamento da DE¹⁶.



Sildenafil (Viagra™)



Vardenafil (Levitra™)



Tadalafil (Cialis™)

Figura 3
Estrutura química dos inibidores de PDE-5 comercializados para o tratamento da disfunção erétil.



Mais recentemente, o carbonato de lodenafil, sintetizado pelo Laboratório Cristália, foi aprovado para o tratamento oral da DE^{17,18}. Esse composto é uma pró-droga, apresentada como um dímero que é quebrado no organismo, liberando seu metabólito ativo, o lodenafil, um inibidor seletivo de PDE-5. Estudos *in vitro* mostraram que o carbonato de lodenafil apresenta um efeito similar ao próprio lodenafil ou sildenafil em relaxar corpo cavernoso de coelho. Além disso, estudos farmacocinéticos do carbonato de lodenafil mostraram que após administração oral e intravascular em cães, o lodenafil e o norlodenafil são detectados na circulação sistêmica, ao passo que o carbonato de lodenafil é detectado apenas em pequenas quantidades. Isto mostra que o carbonato de lodenafil estaria atuando como pró-droga, sendo o lodenafil a molécula ativa do composto. As propriedades farmacocinéticas mostraram-se dependentes da concentração, e os eventos adversos do carbonato de lodenafil (o rubor facial, distúrbios visuais, rinite, tontura, dor lombar) parecem estar relacionados à inibição de outras PDEs. É metabolizado pela citocromo 450, especificamente pelas isoformas 3A4 e 2C9, sendo que inibidores destas isoformas podem retardar o metabolismo do carbonato de lodenafil. Outros inibidores de PDE-5 introduzidos para tratamento da DE incluem o udenafil, mirodenafil, avanafil e SLx-2101¹⁹.

Ativadores diretos da guanilil ciclase solúvel independentes de NO

O composto BAY 41-2272 constitui um potente estimulador da guanilil ciclase solúvel por mecanismo independente do NO, tendo sido primeiramente descrito em 2001^{20,21}. Ao contrário dos nitratos orgânicos convencionais, cuja eficácia é limitada pelo desenvolvimento de tolerância após administração crônica, a estimulação da guanilil ciclase solúvel pelo BAY 41-2272 não causa tolerância em modelo animal de hipertensão genética. A administração oral do BAY 41-2272 reduz a hipertensão arterial em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e ratos deficientes crônicos de NO, a qual é acompanhada de redução da hipertrofia cardíaca e efeitos antiplaquetários²². Em diferentes preparações de músculo liso vascular, incluindo aorta, e artérias mesentérica e basilar, o BAY 41-2272 promove relaxamento vascular acompanhado por aumento dos níveis intracelulares de GMPc²³. Em corpo cavernoso humano e de coelhos, o BAY 41-2272 causa relaxamentos potentes, os quais são parcialmente inibidos na vigência de inibição da guanilil ciclase solúvel²⁴. De modo semelhante, o BAY 41-2272 relaxa corpo cavernoso de camundongos através de aumento dos níveis intracelulares de GMPc e potencializa respostas eréteis mediadas pelo NO²⁵. É interessante notar que o BAY 41-2272 pode produzir respostas relaxantes por mecanismos independentes de GMPc. Por exemplo, em diferentes tipos de musculatura lisa demonstrou-se que o efeito relaxante induzido pelo BAY 41-2272 não é totalmente abolido pela inibição da guanilil ciclase solúvel pelo ODQ (inibidor clás-

sico da atividade desta enzima). Entretanto, o ODQ é capaz de inibir completamente os níveis de GMPc em aorta de coelhos, sugerindo que, independentemente da produção deste nucleotídeo, o BAY 41-2272 é capaz de causar relaxamento da musculatura lisa. Tem sido proposto que o BAY 41-2272 atua por diferentes mecanismos para geração da resposta relaxante. Em estudos realizados com artéria basilar e mesentérica de ratos, foi verificado que o BAY 41-2272 reduz o influxo de cálcio. Em outro estudo utilizando artéria pulmonar de ovinos, verificou-se que o BAY 41-2272 produz relaxamento desta musculatura através da estimulação de bombas de sódio, de maneira independente de GMPc²⁶. Embora os ativadores diretos da guanilil ciclase solúvel, como o BAY-412272 (e outros membros dessa família como o BAY 41-8543 e BAY 63-2521) possam se constituir em boa estratégia farmacológica para o tratamento da DE, não se pode negligenciar que a vasodilatação sistêmica produzida por estes agentes representa uma desvantagem para essa classe de drogas.

Inibidores da via da Rho-quinase

A via da RhoA/Rho-quinase desempenha função importante na manutenção do estado flácido do pênis, e por isso inibidores desta via como o fasudil, Y-27632 e H-1152 têm sido bastante investigados na última década quanto ao potencial para tratamento da DE²⁷. Estudo pioneiro realizado em ratos *in vivo* mostrou que a inibição desta via pelo composto Y-27632 promove estimulação da resposta erétil através de mecanismos independentes de NO, mostrando uma correlação negativa entre Rho-quinase e NO. O composto Y-27632 foi capaz de atuar sinergicamente com o doador de NO, NOR-1, ampliando a resposta erétil em ratos, sugerindo que o NO tem a capacidade de inibir a vasoconstrição da musculatura lisa cavernosa induzida pela ativação da Rho-quinase durante a ereção²⁸. Além disso, os inibidores de Rho-quinase H-1152 e Y-27632 mostraram-se capazes de atenuar a contração de corpo cavernoso de ratos induzida pela fenilefrina ou por estimulação elétrica *in vitro*, bem como de aumentar as respostas eréteis *in vivo* produzidas pela estimulação do nervo cavernoso²⁹. A injeção intracavernosa do Y-27632 em ratos altera o balanço entre nNOS e Rho-quinase, melhorando a função erétil, sem provocar alteração da pressão arterial sistêmica. Na DE associada ao diabetes, o Y-27632 e fasudil causaram relaxamento do corpo cavernoso com potência similar à de animais controle. Além disso, em ratos diabéticos, a inibição da via da Rho-quinase restabelece a função erétil por aumentar a expressão proteica e a atividade da eNOS. Na DE associada ao envelhecimento em ratos, a atividade da Rho-quinase é duas vezes maior no animal velho e é acompanhada por redução na expressão da nNOS. Estudo prévio conduzido em ratos velhos também relatou um sinergismo entre Rho-quinase e inibição da PDE-5, melhorando a função erétil³⁰. O fasudil tem sido introduzido na clínica para tratamento de acidente vascular encefálico e da *angina pectoris*, assim como em pacientes com aterosclerose e dislipidemia.



ARTIGO DE REVISÃO

Diante disso, é possível especular que inibidores da Rho-quinase, como o fasudil, podem se constituir numa nova classe de drogas com bom potencial para tratamento da DE³¹.

Agonistas dopaminérgicos

As vias dopaminérgicas ao nível do sistema nervoso central exercem controle do comportamento sexual masculino. Os receptores dopaminérgicos são classificados em cinco subtipos, podendo ser encontrados nos nervos dorsais, musculatura lisa peniana de animais de laboratório e do homem.

Por isso, agonistas dopaminérgicos de ação central, como a apomorfina, foram desenvolvidos como alternativa aos tratamentos convencionais da DE. Entretanto, de acordo com um amplo estudo clínico realizado na *Drug Safety Research Unit* e *University of Portsmouth* no Reino Unido, estes fármacos apresentaram baixa eficácia. A apomorfina é um agonista dopaminérgico não-seletivo que induz ereção peniana após injeção sistêmica, intra-hipotalâmica, intracerebroventricular ou intratecal. É capaz de reduzir a liberação de noradrenalina de terminais nervosos adrenérgicos³². Em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade, os melhores resultados com a apomorfina foram obtidos com a formulação sublingual. Mesmo assim, há que se enfatizar que a eficácia limitada da apomorfina ficou abaixo das expectativas, particularmente quando se leva em conta o sucesso clínico alcançado com os inibidores da PDE-5¹⁹.

Tratamentos intracavernosos e intrauretrais

Em pacientes com DE refratários aos tratamentos orais convencionais, a injeção intracavernosa de drogas tem sido adotada como segunda linha de terapia. A grande desvantagem destes tratamentos reside nos efeitos colaterais, como sensação de queimação local, dor, hemorragias, edema e fibroses^{33,34}. A papaverina foi o primeiro fármaco eficaz para o tratamento da DE através de injeção intracavernosa, cujo mecanismo se dá pelo aumento dos níveis locais de AMPc e de GMPc. Estes nucleotídeos cíclicos promovem relaxamento da musculatura lisa, induzindo ereção peniana pelos mecanismos descritos acima. A fentolamina (antagonista competitivo não-seletivo de α -adrenoceptores, Regitina[®]) é também capaz de reduzir a resistência ao influxo arteriolar nos corpos cavernosos quando administrada por via intracavernosa, e os efeitos duram de 2,5 a 4 horas³⁴. Os eventos adversos mais comuns encontrados após injeção intracavernosa da fentolamina incluem hematomas e dor no local da injeção, assim como hipotensão ortostática, taquicardia e priapismo. Normalmente, a fentolamina é combinada com outros agentes (como a papaverina), pois isoladamente não resulta em ereção satisfatória. A terapia combinada amplia a resposta erétil, permitindo uma redução das doses de cada agente, acarretando, conseqüentemente, atenuação dos eventos adversos³⁵. A injeção intracavernosa de prosta-

glandina E₁ (PGE₁) eleva os níveis de AMPc na musculatura lisa cavernosa, produzindo relaxamento e ereção peniana. O esquema terapêutico mais comum é a combinação de papaverina, fentolamina e PGE₁, pois esta combinação acarreta maior eficácia e menor dor local, associadas a baixo custo. A injeção intrauretral de agentes vasodilatadores pode eventualmente ser empregada para corrigir a DE, uma vez que a droga é distribuída diretamente para o tecido erétil. O alprostadil (análogo sintético da PGE₁) é o agente farmacológico mais empregado para esta finalidade³⁶. À semelhança da administração intracavernosa, a injeção intrauretral produz eventos adversos, como dor local, e custo mais elevado.

Treinamento físico

Estudos epidemiológicos mostram uma relação inversa entre nível de condicionamento físico e DE em diferentes estados patológicos, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemias^{37,38}.

Sabe-se que o treinamento físico aeróbio de moderada intensidade promove efeitos benéficos tanto na prevenção quanto no tratamento das doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas, e sua prática regular tem sido recomendada no mundo todo³⁹. Sendo assim, a inatividade física e o baixo nível de condicionamento são considerados fatores de risco para o desenvolvimento dessas doenças. O exercício físico é uma atividade realizada com repetições sistemáticas de movimentos orientados, com conseqüente aumento no consumo de oxigênio. O exercício físico provoca uma série de respostas fisiológicas nos sistemas corporais e, em especial, nos sistemas cardiovascular e endócrino-metabólico, no sentido de manter o equilíbrio celular, diante do aumento das demandas metabólicas e do consumo de energia⁴⁰. Diversos estudos constataram que o treinamento físico aeróbio e de resistência são capazes de reduzir os valores de pressão arterial. A redução da pressão arterial após exercício aeróbio varia de 18–20 mmHg (Δ) e de 7–9 mmHg (Δ), respectivamente, em humanos com hipertensão leve ou moderada. Em indivíduos normotensos, a redução é de 8–10 mmHg (Δ) para a pressão sistólica e de 3–5 mmHg (Δ) para a pressão diastólica⁴¹.

O exercício físico aumenta o fluxo sanguíneo pulsátil. A pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular e a força de cisalhamento sob as células endoteliais são estímulos poderosos para a geração de NO no sistema vascular. Assim, um dos efeitos benéficos do exercício físico regular está intimamente relacionado à maior produção de NO e/ou sua maior biodisponibilidade³⁹. Estes efeitos benéficos têm sido associados a aumento na atividade da eNOS, aumento na expressão de enzimas antioxidantes ou redução na expressão de subunidades de enzimas oxidantes, principalmente da NADPH oxidase. Estudo experimental mostrou que o exercício físico amplia as respostas relaxantes nitrérgica e dependentes de endotélio em corpos cavernosos de ratos tornados hipertensos pela deficiência de NO. Estes efeitos benéficos foram positivamente associados à maior biodisponibilidade de NO

para a musculatura lisa cavernosa, com redução da atividade da enzima oxidante NADPH oxidase, que se encontrava elevada em animais sedentários e hipertensos⁴²⁻⁴⁴. Diversos trabalhos têm mostrado direta associação entre o aumento na produção de EROs e diversas patologias humanas. As EROs são produzidas pelas células do organismo como produto do metabolismo celular pela utilização do oxigênio na cadeia respiratória mitocondrial. Em condições basais, apenas 5% de EROs são formadas, e um sistema eficiente de tamponamento formado por enzimas e fatores antioxidantes atua prontamente em todas as células do organismo, no sentido de eliminá-las (para maiores detalhes veja figura 4). No entanto, em estados patológicos, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e as dislipidemias, ocorre massiva produção de EROs, fenômeno este denominado de estresse oxidativo⁴⁵. Acredita-se que o estresse oxidativo desempenha papel fundamental na patogênese da disfunção endotelial, e conseqüentemente da DE. Assim, um desequilíbrio entre mecanismos pró-oxidantes e mecanismos protetores antioxidantes leva à produção excessiva de moléculas como O_2^- , que, por sua vez, reage com NO formando o $ONOO^-$, reduzindo conseqüentemente a biodisponibilidade do NO. Este fenômeno contribui para a DE nos estados patológicos nos quais a produção de EROs está elevada. O ânion $ONOO^-$, por sua vez, pode se degradar, formando óxidos de nitrogênio e radical hidroxila, provocando efeitos deletérios nas diferentes células do organismo⁴⁶. Cabe salientar que as enzimas antioxidantes compõem a principal linha de defesa contra os componentes oxidantes produzidos pelo organismo. Dentre

as enzimas antioxidantes presentes no tecido vascular, temos a catalase, a glutatona peroxidase e mais três tipos de SOD, sendo a SOD-1 dependente de Cu/Zn, presente no núcleo e no citosol, a SOD-2 dependente de Mn, presente na mitocôndria e a SOD-3 dependente de Cu/Zn, presente na matriz extracelular. O papel da SOD é promover a dismutação do O_2^- , formando assim H_2O_2 . As enzimas catalase e a glutatona peroxidase promovem a eliminação de H_2O_2 , promovendo a formação de água, mantendo os níveis reduzidos de EROs no organismo. O perfeito equilíbrio entre as enzimas antioxidantes e a formação de EROs é importante para a integridade celular, pois as três enzimas evitam o acúmulo das moléculas altamente reativas de oxigênio, evitando o dano celular. Diversos trabalhos mostram que um dos efeitos benéficos do exercício físico nas doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas está relacionado à maior atividade de enzimas antioxidantes, como a SOD. O aumento da atividade das enzimas antioxidantes promovido pelo treinamento físico aeróbico é capaz de aumentar a biodisponibilidade do NO para a musculatura lisa e prevenir a DE associada a essas doenças. De fato, estudos epidemiológicos mostram que quanto maior o condicionamento físico do paciente diabético menor a prevalência de DE. Além disso, dados preliminares de nosso grupo mostram que o treinamento físico melhora de maneira significativa a DE de ratos diabéticos, sendo que essa melhora está associada a maior atividade da enzima antioxidante SOD. Aumento da atividade da via de sinalização da RhoA/Rho-quinase também foi observada em corpo cavernoso de ratos diabéticos sedentários, acarretando maior

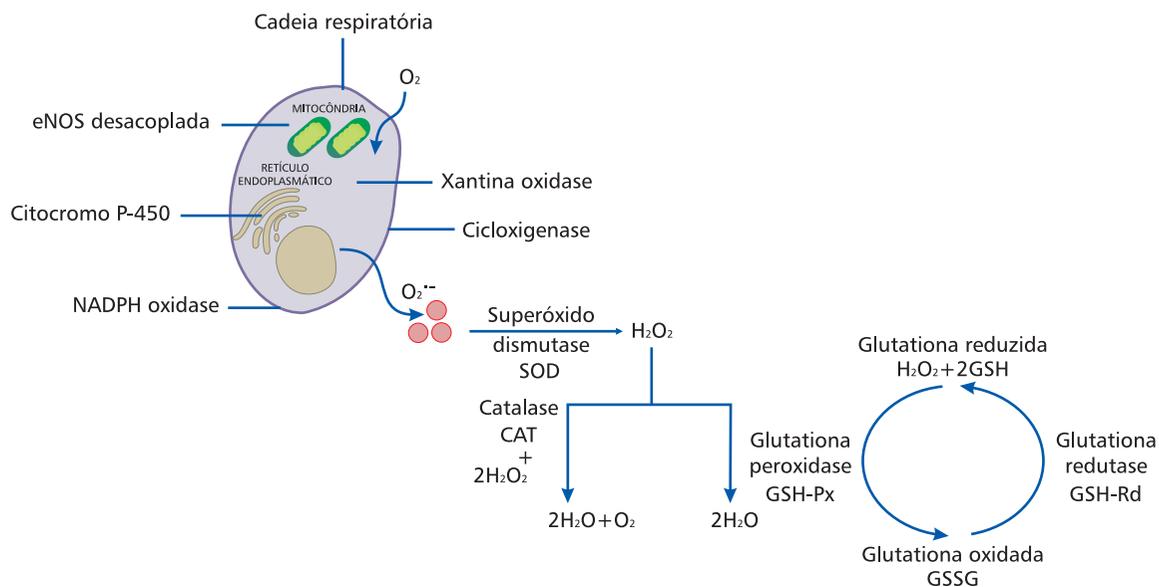


Figura 4
Esquema representativo da ação das enzimas oxidantes e antioxidantes.



ARTIGO DE REVISÃO

estado contrátil da musculatura lisa cavernosa com capacidade reduzida da resposta relaxante. O exercício físico regular reduz a sensibilidade da resposta contrátil via RhoA/Rho-quinase em corpo cavernoso de rato diabético, reforçando a importância do exercício físico aeróbio na melhora do quadro de DE de indivíduos diabéticos.

A dislipidemia, individualmente, também está associada à diminuição do relaxamento de corpo cavernoso, sendo que a normalização dos níveis de colesterol parece restabelecer a atividade relaxante. Estudo mostra que os níveis de O_2^- no tecido cavernoso de coelhos hipercolesterolêmicos estão elevados, e por isso acredita-se que a DE é consequência de menor biodisponibilidade de NO nesse modelo experimental⁴⁷. O efeito protetor do exercício físico regular sobre as alterações do perfil lipídico e o desenvolvimento do processo de aterosclerose está diretamente ligado à sua habilidade em aumentar a concentração plasmática da molécula de HDL-colesterol. Esta molécula desempenha papel protetor na disfunção endotelial e previne o desenvolvimento da placa aterosclerótica. Para tanto, o programa de exercício físico deve ser de intensidade moderada e com frequência de três vezes por semana em indivíduos adultos, pelo menos 30

minutos cada sessão. Em modelos animais foi verificado que o exercício físico promove redução de 50% na concentração dos triglicérides e de 38% no colesterol total, em programa de treinamento de cinco dias por semana, duração de 60 minutos por sessão. Assim, as evidências mostram que o volume total de treinamento é fundamental para promover alterações nos parâmetros do perfil lipídico tanto em animais de laboratório quanto em seres humanos⁴⁸. Resultados preliminares de nosso grupo mostraram que o pré-condicionamento físico restaura o relaxamento de corpo cavernoso de ratos submetidos à dieta hipercalórica.

Considerações finais

Os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na gênese da disfunção erétil associada às doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas são múltiplos e de grande complexidade. Tendo em vista que a disfunção erétil é hoje considerada um marcador para as doenças cardiovasculares, seu diagnóstico deve ser avaliado com maior atenção no âmbito da prática médica. Atualmente, existem diversas abordagens para prevenir e/ou tratar a disfunção erétil, envolvendo desde terapêuticas farmacológicas até mudanças no estilo de vida, como a prática regular de exercício físico.



Referências

1. Aboseif SR, Lue TF. Hemodynamics of penile erection. *Urol Clin North Am* 1988; 15(1): 1–7.
2. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257(5068): 401–403.
3. Moncada S, Higgs EA. Nitric oxide and the vascular endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 176 (Pt 1): 213–254.
4. Andersson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 2001; 53(3): 417–550.
5. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther* 2005; 106(2): 233–266.
6. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, Azadzoi K, De Las Morenas A, Krane RJ *et al.* Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254(3 Pt 2): H459–H467.
7. Aversa A. Strategies to improve endothelial function and its clinical relevance to erectile dysfunction. *Eur Urol* 2009; Suppl. 8: 71–79.
8. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; 17(5): 391–398.
9. Tostes RC, Fortes ZB, Callera GE, Montezano AC, Touyz RM, Webb RC *et al.* Endothelin, sex and hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(2): 85–97.
10. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41(3 Pt 2): 625–633.
11. Zago AS, Zanesco A. Nitric oxide, cardiovascular disease and physical exercise. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(6): 264–270.
12. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van De Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130(5): 963–974.
13. Hirata MR, Hirata RDC. Transporte de ácidos graxos no plasma. In: Entendendo a gordura: os ácidos graxos. Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procopio J, orgs. São Paulo: Manole, 2002. p. 61–72.
14. Seidler M, Uckert S, Waldkirch E, Stief CG, Oelke M, Tsikas D *et al.* *In vitro* effects of a novel class of nitric oxide (NO) donating compounds on isolated human erectile tissue. *Eur Urol* 2002; 42(5): 523–528.
15. Kalsi JS, Kell PD, Celtek S, Ralph DJ. NCX-911, a novel nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor relaxes rabbit corpus cavernosum in the absence of endogenous nitric oxide. *Int J Impot Res* 2004; 16(2): 195–200.
16. Flores Toque HA, Priviero FB, Teixeira CE, Perissutti E, Fiorino F, Severino B *et al.* Synthesis and pharmacological evaluations of sildenafil analogues for treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem* 2008; 51(9): 2807–2815.
17. Toque HA, Teixeira CE, Lorenzetti R, Okuyama CE, Antunes E, De Nucci G. Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor Iodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol* 2008; 591(1-3): 189–195.
18. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, De Góes PM, Júnior NA, Claro JF *et al.* Efficacy and tolerability of Iodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med* 2009; 6(2): 553–557.
19. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K *et al.* Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7(1 Pt 2): 524–540.
20. Stasch JP, Becker EM, Alonso-Alija C, Apeler H, Dembowsky K, Feurer A *et al.* NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 2001; 410(6825): 212–215.
21. Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 277–308.
22. Zanfolin M, Faro R, Araujo EG, Guaraldo AM, Antunes E, De Nucci G. Protective effects of BAY 41-2272 (sGC stimulator) on hypertension, heart, and cardiomyocyte hypertrophy induced by chronic LNAME treatment in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(3): 391–395.
23. Teixeira CE, Priviero FB, Todd J Jr, Webb RC. Vasorelaxing effect of BAY 41-2272 in rat basilar artery: involvement of cGMP-dependent and independent mechanisms. *Hypertension* 2006; 47(3): 596–602.
24. Baracat JS, Teixeira CE, Okuyama CE, Priviero FB, Faro R, Antunes E *et al.* Relaxing effects induced by the soluble guanylyl cyclase stimulator BAY 41-2272 in human and rabbit corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol* 2003; 477(2): 163–169.
25. Teixeira CE, Priviero FB, Webb RC. Effects of 5-cyclopropyl-2-[1-(2-fluoro-benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-yl]pyrimidin-4-ylamine (BAY 41-2272) on smooth muscle tone, soluble guanylyl cyclase activity, and NADPH oxidase activity/expression in corpus cavernosum from wild-type, neuronal, and endothelial nitric oxide synthase null mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322(3): 1093–1102.
26. Bawankule DU, Sathishkumar K, Sardar KK, Chanda D, Krishna AV, Prakash VR *et al.* BAY 41-2272 [5-cyclopropyl-2-[1-(2-fluoro-benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-yl]pyrimidin-4-ylamine]-induced dilation in ovine pulmonary artery: role of sodium pump. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314(1): 207–213.
27. Jin L, Burnett AL. RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: mechanisms of disease and therapeutic insights. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(2): 153–165.
28. Mills TM, Chitaley K, Lewis RW, Webb RC. Nitric oxide inhibits RhoA/Rho-kinase signaling to cause penile erection. *Eur J Pharmacol* 2002; 439(1-3): 173–174.
29. Teixeira CE, Ying Z, Webb RC. Proerectile effects of the Rho-kinase inhibitor(S)-(+)-2-methyl-1-[(4-methyl-5-isoquinolyl)sulfonyl]homopiperazine (H-1152) in the rat penis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315(1): 155–162.
30. Rajasekaran M, White S, Baquir A, Wilkes N. Rho-kinase inhibition improves erectile function in aging male Brown-Norway rats. *J Androl* 2005; 26(2): 182–188.
31. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. *Drugs* 2008; 68(2): 231–250.
32. Matsumoto K, Yoshida M, Andersson KE, Hedlund P. Effects *in vitro* and *in vivo* by apomorphine in the rat corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 2005; 146(2): 259–267.
33. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(14): 873–877.
34. Leungwattanakij S, Flynn V. Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28(2): 343–354.



ARTIGO DE REVISÃO

DISFUNÇÃO ERÉTIL ASSOCIADA A
DOENÇAS CARDIOVASCULARES E ENDÓCRINO-METABÓLICAS:
TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E NÃO-FARMACOLÓGICOS

35. Floth A, Schramek P. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine: enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phenolamine and prostaglandin E1 alone. *J Urol* 1991; 145(1): 56–59.
36. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE *et al.* Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997; 336(1): 1–7.
37. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F *et al.* Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(24): 2978–2984.
38. Rosen RC, Wing RR, Schneider S, Wadden TA, Foster GD, West DS *et al.* Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med* 2009; 6(5): 1414–1422.
39. Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacol Ther* 2007; 114(3): 307–317.
40. American College of Sports Medicine (ACSM). Manual do ACSM para teste de esforço e prescrição de exercício. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
41. Cornelissen VA, Arnout J, Holvoet P, Fagard RH. Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age. *J Hypertens* 2009; 27(4): 753–762.
42. Claudino MA, Priviero FB, Teixeira CE, De Nucci G, Antunes E, Zanesco A. Improvement in relaxation response in corpus cavernosum from trained rats. *Urology* 2004; 63(5): 1004–1008.
43. Claudino MA, Priviero FB, Camargo EA, Teixeira CE, De Nucci G, Antunes E *et al.* Protective effect of prior physical conditioning on relaxing response of corpus cavernosum from rats made hypertensive by nitric oxide inhibition. *Int J Impot Res* 2007, 19(2): 189–195.
44. Claudino MA, Franco-Penteado CF, Priviero FB, Camargo EA, Teixeira AS, Muscará MN *et al.* Upregulation of gp91(phox) subunit of NAD(P)H oxidase contributes to erectile dysfunction caused by long-term nitric oxide inhibition in rats: reversion by regular physical training. *Urology* 2010; 75(4): 961–967.
45. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 2008; 31 (suppl 2): S170–180.
46. Khan MA, Thompson CS, Emsley AM, Mumtaz FH, Mikhailidis DP, Angelini GD *et al.* The interaction of homocysteine and copper markedly inhibits the relaxation of rabbit corpus cavernosum: new risk factors for angiopathic erectile dysfunction? *BJU Int* 1999; 84(6) 720–724.
47. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK, Zippel CD, Raina R. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl* 2006; 27(3) 335–347.
48. De Moraes C, Davel APC, Rossoni LV, Antunes E, Zanesco A. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. *BMC Physiol* 2008; 8: 12.
49. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med* 1989; 321(24): 1648–1659.
50. Barter PJ, Rye KA. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 121(1): 1–12.

CASO CLÍNICO

Discussão de caso clínico: duplo bloqueio do sistema renina- angiotensina-aldosterona

Clinical case discussion: double block of the renin-angiotensin system

Heno Ferreira Lopes

Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração e Doutor Livre-Docente pela FMUSP

Augusto Uchida

Médico Assistente do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP e Doutor pela FMUSP

Fernando Bacal

Médico Assistente do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP e Doutor Livre-Docente pela FMUSP

Luis Henrique Wolff Gowdak

Médico Assistente do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular e da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica, Coordenador do Núcleo de Estudos e Pesquisa em Angina Refratária (NEPAR) do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP e Doutor pela FMUSP

Paulo Ferreira Leite

Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP e Doutor pela FMUSP

Paulo César Morgado

Médico Assistente do Hospital de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular Auxiliar de Cotoxó do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP

Robinson Tadeu Munhoz

Médico do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP e Doutor pela FMUSP

Luciano Nastari

Médico Assistente da Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP e Doutor pela FMUSP

Rogério Pereira S. Lion

Médico Cardiologista

Resumo

O sistema renina-angiotensina-aldosterona tem relação com a etiopatogenia, a vasculopatia, a proteinúria e a atividade inflamatória nos pacientes com hipertensão arterial, sobretudo naqueles com diabetes. O bloqueio desse sistema tem sido benéfico no sentido de controlar a hipertensão, proteger o paciente em relação ao início de diabetes e em relação à proteinúria nos casos de hipertensão com diabetes. O objetivo deste relato de caso foi testar o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina em paciente com hipertensão, nefropatia primária e diabetes com proteinúria importante. A paciente, do sexo feminino, 70 anos, branca, apresentou proteinúria importante (18,8 g/24 horas) após uma glomerulonefrite membranosa, foi medicada com imunossuppressores e estabilizou a proteinúria no patamar de 2,5 a 3,0 g/24 horas durante três anos. Após o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina, houve redução da proteinúria para níveis próximos da normalidade. A paciente deste caso tinha

hipertensão de longa data e desenvolveu nefropatia confirmada por duas biopsias, foi tratada com imunossupressão com remissão da nefropatia, porém manteve nível de proteinúria alto durante três anos após a imunossupressão. A introdução de alisquireno junto com losartana resultou em remissão quase total da proteinúria em dois meses. Em conclusão, o duplo bloqueio com losartana e alisquireno neste caso resultou em remissão quase completa de proteinúria em paciente hipertensa com o agravante de nefropatia primária e diabetes que não havia cedido com imunossupressão, tratamento da hipertensão e do diabetes.

Palavras-chave

Hipertensão, diabetes, glomerulonefrite membranosa, proteinúria, duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina.

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco II, 2º andar, sala 8 – Cerqueira César
05403-900 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5084 – Fax: (11) 3069-5948 – E-mail: hipheno@incor.usp.br

CASO CLÍNICO

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system has relationship with etiopathogeny, vasculopathy, proteinuria and inflammatory response in the patients with high blood pressure, meanly in those with diabetes. The block of this system has shown benefit in the relation to the blood pressure control, offer protection in relation to diabetes onset and also in relation to proteinuria improvement in hypertensive patients with diabetes. The aim of this case report was to test the double block of the renin-angiotensin system in a patient with hypertension, primary nephropathy, and diabetes with severe proteinuria. The patient is a 70 years old woman, caucasian, who showed severe proteinuria (18.8 g/24 hours) after a membranous glomerulonephrite. She received immunosuppressant therapy and stabilized the urine protein between 2.5 and 3.0 g/24 hours during 3 years. After the double block of the renin-angiotensin system, the urine protein dropped close

to normal levels. This patient had hypertension for a long time, developed primary nephropathy confirmed by 2 biopsies, received immunosuppressant treatment with remission of the nephropathy; however she still maintained high level of protein in the urine 3 years after the immunosuppressant treatment. The introduction of aliskiren with losartan resulted in all total remission of the proteinuria in 2 months. In conclusion, the double block with losartan and aliskiren in the case resulted in the almost complete remission of the proteinuria in patient with hypertension, primary nephropathy, and diabetes that had not solved with immunosuppressant, antihypertensive and diabetes treatment.

Key words

Hypertension, diabetes, membranous glomerulopathy, proteinuria, renin-angiotensin system double block.

Apresentação inicial

Paciente inicialmente com 59 anos, solteira, do sexo feminino, professora, de cor branca, natural e procedente de São Paulo, passou em primeira consulta há 11 anos por quadro de cefaleia e palpitações.

Foi constatada pressão arterial elevada em outro hospital, com prescrição de hidroclorotiazida 25 mg/dia.

Exame físico

- Peso = 83 kg.
- Altura = 1,63 m.
- FC = 88 bpm;
- PA = 160x100 mmHg.

Exame dos diferentes órgãos e sistemas: normais. Foi então medicada com hidroclorotiazida 25 mg 1x/dia, enalapril 10 mg 2x/dia. O ecodopplercardiograma e o eletrocardiograma de esforço foram normais.

Evolução

A paciente apresentou tosse seca e o enalapril foi substituído por losartana 100 mg/dia. Em julho de 2006, a paciente apresentou queixa de edema de membros inferiores e urina espumosa. Na ocasião foram solicitados exames laboratoriais:

- ureia = 124 mg/dL;
- creatinina = 3,4 mg/dL;
- sódio = 139 mEq/L;
- potássio = 4,6 mEq /L;
- proteinúria em amostra de urina nas 24 horas = 18,8 g.

A paciente foi então encaminhada ao nefrologista que solicitou biópsia renal constatando o diagnóstico de glomerulonefrite membranosa.

Outros diagnósticos evolutivos da paciente incluíram dislipidemia, insuficiência vascular periférica, hipotireoidismo e arritmia ventricular.

A tabela 1 ilustra a evolução histórica dos principais exames da paciente.

Tabela 1 – Evolução laboratorial

	Agosto/2006	Abril/2009	Junho/2009	Setembro/2009
Hb/Ht (g/dL e %)	9,6/30	14,7/44	14,2/43	14,6/45
Glicemia (mg/dL)	106	130	106	122
Ureia/creatinina (mg/dL)	127/4,6	91/2,2	144/2,6	151/3,0
Albumina (g/dL)	2,9	4,0	3,9	4,1
Proteinúria 24h (g/24h)	18,8	2,66	0,43	0,49
			Após introdução de alisquireno	



Revisão da literatura

O alisquireno difere dos outros agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) por reduzir tanto a atividade plasmática da renina quanto da angiotensina II¹.

Oh *et al.*, num ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, demonstraram que o alisquireno, nas doses de 150 e 300 mg diários, proporcionou reduções na pressão arterial significativamente maiores do que o placebo².

Num estudo duplo-cego randomizado, com controle ativo, incluindo pacientes com hipertensão leve a moderada, demonstrou-se que o tratamento de 12 semanas com 300 mg/dia de alisquireno reduziu a pressão arterial em um nível significativamente maior do que 25 mg/dia de hidroclorotiazida (PAD: -12,2 mmHg *versus* -10,3 mmHg, respectivamente; PAS: -17,4 mmHg *versus* -14,7 mmHg, respectivamente; $p < 0,001$)³.

Os efeitos na redução da pressão arterial comparados entre monoterapias com alisquireno ou ramipril foram avaliados em pacientes hipertensos diabéticos e não-diabéticos com seguimento de 26 semanas. Quando administrado em pacientes hipertensos diabéticos, o alisquireno, em dose de 150 mg/dia, foi não-inferior a 5 mg de ramipril uma vez ao dia. O alisquireno produziu uma redução significativamente maior na pressão arterial sistólica, em comparação com o ramipril⁴.

Andersen *et al.*, em um estudo duplo-cego randomizado, com controle ativo, avaliou pacientes com hipertensão leve a moderada, comparando alisquireno com um IECA. Mais pacientes no grupo do ramipril necessitaram de adição de hidroclorotiazida do que no grupo do alisquireno. Após 26 semanas de tratamento, as reduções, tanto na PAD quanto na PAS, foram significativamente maiores com os esquemas de tratamento baseados no alisquireno do que com os baseados no ramipril ($p < 0,05$). Para a PAS, a terapia de seis semanas com alisquireno 150 mg/dia proporcionou reduções significativamente maiores em comparação com ramipril 5 mg/dia ($p < 0,05$)⁵.

Outros estudos demonstraram que o alisquireno proporciona benefícios adicionais na redução da PA, quando combinado com outros anti-hipertensivos. Com ramipril, houve reduções adicionais significativas na PA em pacientes com diabetes e hipertensão, e quando combinado com valsartana ocorreram reduções significativamente maiores na PA do que com as monoterapias de cada composto^{6,7}.

O mesmo ocorre quando combinado com hidroclorotiazida, proporcionando reduções maiores na PA do que quando usados em monoterapia⁸.

A proteinúria traduz agressão ao glomérulo renal e ao mesmo tempo indica risco cardiovascular^{9,10}.

Um estudo bastante comentado sobre a ação nefroprotetora do alisquireno foi publicado na prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* sugerindo que os efeitos de proteção renal do alisquireno são independentes do seu efeito

na redução da pressão arterial em pacientes portadores de hipertensão, diabetes e nefropatia¹¹.

O estudo ALTITUDE – um estudo-chave do alisquireno no diabetes tipo 2 usando parâmetros de doença cardiorenal – está avaliando diretamente a morbi-mortalidade e elucidará as propriedades de proteção a órgãos-alvo do alisquireno. Foi delineado para investigar se a adição do alisquireno à terapia convencional proporciona proteção cardíaca e renal adicional em comparação com o placebo em pacientes com diabetes do tipo 2 sob alto risco de desenvolvimento de eventos¹².

Discussão

Este é um relato de caso de uma paciente portadora de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus que evoluiu com quadro de glomerulonefrite membranosa. Mesmo após a pulsoterapia com glicocorticoide não houve melhora significativa da proteinúria. Com o uso do micofenolato houve redução da proteinúria, porém com níveis de até 3,0 g/24h. A paciente vinha recebendo várias drogas, incluindo bloqueador do receptor AT₁ (losartana) na dose de 200 mg/dia, estatina, hipoglicemiantes orais, antiadesivo plaquetário, além de eritropoetina na fase da atividade da doença renal. Os níveis de LDL-colesterol, glicemia, hemoglobina glicada, triglicérides e de pressão arterial mantiveram-se sempre dentro ou muito próximo da meta durante o período de três anos de evolução. Os níveis de ureia, creatinina, proteína C-reativa e proteinúria mantiveram-se elevados e estáveis nesse período. O duplo bloqueio com inibidores da enzima de conversão em pacientes com nefropatia diabética recebendo diferentes tipos de tratamento mostrou-se favorável no sentido de maior proteção renal.

Nesse caso, a associação de alisquireno com losartana em paciente com proteinúria maciça resultou em melhora importante da proteinúria. A redução da proteinúria ocorreu após dois meses da introdução do alisquireno e manteve-se após cinco meses.

Outro aspecto a ser considerado nesse caso é a presença de outras comorbidades que poderiam interferir na proteinúria apresentada. Todavia, os níveis de pressão arterial, de colesterol, de glicemia, de hemoglobina glicada e triglicérides encontravam-se estáveis durante o seguimento. Ou seja, não houve outro tipo de intervenção concomitante ao duplo bloqueio que pudesse ser responsável diretamente pela melhora da proteinúria. Também não houve queda dos níveis de albumina que pudesse afetar os níveis de proteinúria.

Embora cerca de 40% dos portadores de glomerulonefrite membranosa possam evoluir com remissão espontânea da doença, o que justificaria a queda expressiva da proteinúria, um ajuste posológico do alisquireno de 300 para 150 mg determinou um aumento dos níveis de proteinúria (0,69 g/24 horas), o que atesta o impacto dessa droga na nefroproteção. Após retirada de outro anti-hipertensivo e aumento do alisquireno (300 mg g/24 horas/dia) a proteinúria reduziu ainda mais (0,49 g/24 horas).



Conclusão

A introdução de alisquireno resultou em remissão significativa da proteinúria em dois meses de tratamento. O duplo bloqueio com losartana e alisquireno promoveu remissão quase completa de proteinúria em paciente hipertensa e diabética com o agravante de nefropatia primária. A eficácia foi sustentada, pois a prescrição foi embasada, e a proteção foi superior, tendo em vista que a redução da proteinúria foi expressiva.

Referências

1. Kilo C, Taylor A, Tschöpe D, Ibram G, Fang H, Prescott MF. Aliskiren, a novel renin inhibitor for treatment of hypertension, enhances renin system suppression by reducing plasma renin activity alone or in combination with ramipril in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl.1): 118(abstract P789).
2. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(11):1157–1163.
3. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111(8): 1012–1018.
4. Uresin Y, Taylor A, Kilo C *et al.* Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(Suppl. 4): 82 (AbstractP4.269).
5. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Keefe DL *et al.* Aliskiren based therapy lowers blood pressure more effectively than ramipril-based therapy in patients with hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(9 – Suppl. A): 371A.
6. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 370 (9583): 221–229.
7. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W *et al.* Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20(1): 11–20.
8. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L *et al.* Renin inhibitor with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25(1): 217–226.
9. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000 Mar; 1(1): 18–20.
10. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S; HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005 Aug 30; 112(9): 1339–1346.
11. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 Jun 5; 358(23): 2433–2446.
12. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD *et al.* Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009 May; 24(5): 1663–1671.



ENFERMAGEM

Claudicação intermitente e hipertensão arterial

Intermittent claudication and arterial hypertension

Rita de Cassia Gengo e Silva

Doutoranda e Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP, Enfermeira do Serviço de Educação da Coordenação de Enfermagem do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP

Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Professora Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da USP, Médica Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do HCFMUSP

Resumo

A claudicação intermitente é uma importante manifestação da aterosclerose sistêmica. O sintoma cursa com importante comprometimento da qualidade de vida e está associado a elevados índices de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Diversos fatores de risco concorrem para a instalação e progressão do sintoma, dentre os quais destaca-se a hipertensão arterial. Sabe-se que a hipertensão arterial é preditiva do desenvolvimento de claudicação intermitente e acomete cerca de 60% dos pacientes com este sintoma. Apesar de sua importância clínica e epidemiológica, 75% dos pacientes com claudicação intermitente não são diagnosticados. Discutiremos neste artigo as estratégias para detecção da claudicação intermitente e da limitação física imposta pela doença, por meio da utilização de questionários específicos, de dados do exame físico e do índice tornozelo-braquial.

Palavras-chave

hipertensão arterial, claudicação intermitente, questionário, exame físico, índice tornozelo braço.

Abstract

Intermittent claudication is an important manifestation of systemic atherosclerosis. Symptom is associated with impairment of quality of life and elevated morbidity and mortality rates. Several risk factors contribute to symptom installation and progression, among them arterial hypertension is of special interest. It is well known arterial hypertension predicts intermittent claudication development and is present in 60% of patients with the symptom. Despite its clinical and epidemiological relevance, 75% of patients with intermittent claudication are not diagnosed. In this article, we will discuss the strategies to be used in the diagnosis of both the symptom and the physical limitation caused by the disease, such as specific questionnaires, physical examination and ankle brachial index.

Key words

arterial hypertension, intermittent claudication, questionnaire, physical examination, ankle brachial index.

Endereço para correspondência:

Rua José Maria Mambona, 37 – 06763-150 – Taboão da Serra – SP

E-mail: rcgsilva@ig.com.br



ENFERMAGEM

Introdução

A claudicação intermitente é a mais importante manifestação clínica da doença arterial obstrutiva periférica dos membros inferiores (DAOMI). É caracterizada por dor muscular nos membros inferiores (MMII) que tem início com a deambulação e rapidamente melhora com o repouso. Em grande parte das vezes, o grupo muscular acometido inclui uma ou ambas as panturrilhas^{1,2}. Esse sintoma implica em grande limitação funcional e, conseqüentemente, em piora da qualidade de vida^{3,4}.

A claudicação resulta de alterações da estrutura e da função das paredes arteriais, que levam à progressiva estenose ou oclusão arterial e ao conseqüente desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio e nutrientes para a musculatura esquelética^{1,2}. Sua principal etiologia é a doença aterosclerótica que, paralelamente, pode acometer outros territórios vasculares, como o coração e o cérebro. Estima-se que indivíduos com claudicação tenham, aproximadamente, sete vezes mais chance de desenvolver doença arterial coronariana que, no entanto, permanece assintomática em mais de 60% dos casos^{5,6}. Deste modo, a identificação da claudicação intermitente pode contribuir para a detecção precoce da doença aterosclerótica em outros leitos arteriais.

A prevalência da claudicação intermitente pode variar de 0,4% a 14% na população geral⁷. Diversos fatores de risco concorrem para a instalação e progressão da DAOMI, dentre os quais destaca-se a hipertensão arterial (HA). Pacientes com DAOMI e HA apresentam declínio de dez anos na expectativa de vida em comparação com a população geral^{8,9}. Ainda, o risco relativo de óbito por causas cardiovasculares é maior nos pacientes com claudicação intermitente do que entre aqueles com DAOMI assintomática^{8,10-14}. No estudo de Framingham, a HA foi preditora do desenvolvimento de claudicação intermitente no acompanhamento precoce¹⁵. Estudos brasileiros revelam que a HA pode acometer cerca de 60% dos pacientes com claudicação^{13,16}.

A despeito de sua importância clínica e epidemiológica, 75% dos pacientes com claudicação intermitente não são diagnosticados. Dentre os fatores que contribuem para este fato, pode-se mencionar a natureza subjetiva do sintoma que, muitas vezes, acomete indivíduos idosos, os quais atribuem a dor ao processo natural do envelhecimento^{1,17,18}. Em outras circunstâncias, os pacientes podem apresentar dor atípica que, no entanto, não implica em menores riscos ao paciente^{12,19}.

Diante deste contexto, destaca-se a relevância da busca ativa deste sintoma pelos profissionais da saúde. Para tanto, a utilização de questionários específicos, o exame físico e a medida do índice tornozelo-braquial são estratégias úteis. Após a instalação do sintoma, a avaliação da capacidade funcional é fundamental para determinar a progressão da doença.

Questionário de claudicação de Edimburgo

Este questionário foi recentemente traduzido, adaptado e validado para língua portuguesa. A grande vantagem de sua utilização é facilitar o rastreamento do sintoma. A versão em português apresentou sensibilidade semelhante à versão original (85%, IC 95% = 0,714–0,927), porém a especificidade foi um pouco menor, mas ainda considerada satisfatória (93%, IC 95% = 0,881–0,965). Os valores preditivos positivo, negativo e a acurácia foram, respectivamente, 80% (IC 95% = 0,666–0,891), 95% (IC 95% = 0,902–0,977) e 91% (IC 95% = 0,865–0,945)²⁰.

O questionário é composto por seis perguntas (Quadro 1)²⁰. O resultado é considerado positivo, ou seja, a claudicação está presente, quando as respostas às perguntas forem: 1 = "sim", 2 = "não", 3 = "sim", 5 = "geralmente desaparece em dez minutos ou menos" e 6 = "panturrilha" e/ou "coxa" e/ou "região glútea" (independentemente de terem sido assinalados outros lugares). O resultado é negativo se for assinalada qualquer combinação diferente da descrita acima. A questão 4 é utilizada para definir a gravidade da claudicação, sendo que a resposta "não" indica menor gravidade. Ainda, a claudicação pode ser classificada como típica, se na questão 6 for assinalada a panturrilha, independentemente de serem apontadas outras localizações; ou atípica, caso sejam assinaladas as regiões da coxa e/ou glútea, mas não a panturrilha, independente de outras localizações²⁰.

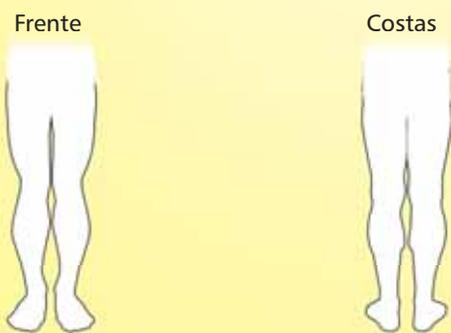
Exame físico

O exame físico vascular fornece informações relevantes sobre o comprometimento da perfusão tecidual. Deve-se investigar^{21,22}:

- Alteração da coloração da pele dos MMII à elevação (pallidez) e declive (eritrocianose);
- Tempo de enchimento venoso acima de dez segundos;
- Alterações tróficas, como queda de pelos; unhas espessadas, irregulares e de crescimento lento; pele seca e descamativa; calosidades e úlceras isquêmicas;
- Atrofia de partes moles e osteoporose em pacientes acamados (desuso dos MMII);
- Edema;
- Alterações de temperatura da pele;
- Diminuição ou a ausência dos pulsos periféricos (sinal mais característico da DAOMI). Os pulsos podem ser classificados de acordo com sua amplitude em ausentes (0), diminuído (1) e normais (2). Pulsos ausentes ou diminuídos podem indicar o nível da obstrução periférica. Dessa maneira, na doença aortoiliaca todos os pulsos dos MMII podem estar ausentes; na obstrução da artéria femoral superficial, o pulso femoral na prega inguinal pode estar

Quadro 1 – Questionário de claudicação de Edimburgo

1. Você tem dor ou desconforto na(s) perna(s) quando anda?
 Sim Não Eu sou incapaz de andar
 - Se você respondeu Sim na questão 1, por favor, responda as questões seguintes. Caso contrário, não precisa continuar.
2. Essa dor alguma vez começa quando você está em pé, parado ou sentado?
 Sim Não
3. Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido?
 Sim Não
4. Você tem essa dor quando anda no seu ritmo normal, no plano?
 Sim Não
5. O que acontece com a dor quando você para?
 Geralmente continua por mais que 10 minutos
 Geralmente desaparece em 10 minutos ou menos
6. Onde você sente essa dor ou desconforto?
 Marque com um "X" o(s) lugar(es) no diagrama abaixo.



Adaptado de Makdisse M et al. Versão em português, adaptação transcultural e validação do questionário de claudicação de Edimburgo. *Arq Bras Cardiol* 2007, 88: 501-506.

presente, mas o poplíteo e os do pé, ausentes; nos indivíduos com acometimento do segmento poplíteo-tibial, os pulsos femorais e poplíteos podem estar presentes e os do pé, ausentes;

- Frêmitos e sopros, principalmente na aorta abdominal e nas artérias femorais;
- Hipoestesia e hiporreflexia - favorecem a ocorrência de traumatismos e, conseqüentemente, o surgimento de infecção e/ou gangrena.

Índice tornozelo-braquial (ITB)

O ITB determina a perda global de pressão ao longo do sistema arterial dos MMII, secundária à obstrução. Embora não permita determinar com exatidão a localização da obstrução arterial, é útil na detecção da DAOMI, na estratificação da gravidade da doença (tanto assintomática quanto sintomá-

tica) e na avaliação da capacidade funcional dos pacientes²³. Trata-se de um método simples, objetivo, de baixo custo, não-invasivo e reprodutível, que consiste na razão entre a maior pressão sistólica medida no tornozelo (artérias pediosa, tibial posterior) e a maior pressão sistólica medida nos braços (pressupondo-se ausência de obstrução arterial nos MMSS)²²⁻²⁴.

Para o cálculo do ITB, deve-se utilizar um detector ultrassônico de fluxo e um manguito de pressão de tamanho adequado^{2,23}. Embora este seja o método classicamente aceito e recomendado, a medida do ITB utilizando-se o método oscilométrico e o método auscultatório para aferição da pressão têm se mostrado comparáveis à medida realizada com doppler²⁵⁻²⁷.

O ITB foi validado comparativamente com a angiografia. Valores abaixo de 0,90 mostraram-se altamente sensíveis (99%) e específicos (100%) para detectar estenoses acima de 50% do leito arterial². De acordo com as recomendações da *American Heart Association* e do *American College of Cardiology*,

ENFERMAGEM

a gravidade da lesão obstrutiva pode ser interpretada de acordo com os valores de ITB (Quadro 2). Mais do que um estratificador, o ITB tem valor prognóstico. ITB acima de 0,50 está relacionado à baixa probabilidade de progressão para isquemia crítica num seguimento de 6,5 anos. Por outro lado, pacientes com ITB abaixo de 0,40 têm maior risco de apresentar dor isquêmica em repouso, ulcerações isquêmicas ou gangrena².

Valores de ITB acima de 1,3 também são anormais e estão associados à doença aterosclerótica, na qual há calcificação da camada média e rigidez da parede vascular, o que torna as artérias não-compressíveis durante a insuflação do manguito. Essa situação é observada com maior frequência em indivíduos com maior risco cardiovascular, como os diabéticos, os idosos e os portadores de insuficiência renal crônica^{1,2,3}.

Quadro 2 – Interpretação do ITB

> 1,30	Artérias não compressíveis
1,00 – 1,29	Normal
0,91 – 0,99	Limítrofe
0,41 – 0,90	DAOMI leve a moderada
0,00 – 0,40	DAOMI grave

Recentemente, McDermott *et al.* publicaram os resultados do seguimento de cinco anos de indivíduos avaliados por meio do ITB. Os autores identificaram que indivíduos com ITB limítrofe apresentaram maior incidência de perda de mobilidade e tornaram-se incapazes de andar continuamente por seis minutos. Além disso, o ITB basal entre 1,00 e 1,09 associou-se a um aumento na incidência de perda da mobilidade quando comparado com ITB entre 1,10 e 1,30.

Walking Impairment Questionnaire (WIQ)

A claudicação intermitente cursa com importante limitação funcional. Tradicionalmente, a avaliação desta limitação é realizada por meio de teste de marcha, em esteira ou em corredor. Contudo, ambos apresentam limitações que impedem sua aplicação em larga escala. Neste sentido, a utilização do WIQ (Quadro 3) permite estimar a limitação da capacidade funcional em indivíduos com claudicação intermitente³.

O WIQ mostrou-se reprodutível e apresentou boa correlação com os domínios da capacidade funcional, da dor, dos aspectos físicos e emocionais do SF-36. Além disso, os domínios do WIQ apresentaram correlação significativa com a distância de claudicação (distância percorrida sem dor), com o VO₂ pico e a força muscular dos MMII³.

Quadro 3 – Walking Impairment Questionnaire

As seguintes questões são sobre as razões pelas quais você teve dificuldade para caminhar no último mês. Gostaríamos de saber quanta dificuldade você teve para caminhar por causa dos seguintes problemas no último mês. Por dificuldade entenda quanta dificuldade você teve ou quanto esforço você fez para caminhar, de acordo com os seguintes problemas.

1. Diagnóstico diferencial

A. Questões específicas	Perna	Grau de dificuldade					Pontos
		Direita	Esquerda	Ambas	Nenhuma	Pouca	
Dores ou câibras na barriga da perna (ou nádegas)?		4	3	2	1	0	
% pontos = (pontos individuais/4) X 100							

B. Diagnóstico diferencial	Grau de dificuldade					Pontos
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Extrema	
Dor, rigidez ou dor nas juntas (tornozelo, joelho ou quadril)?	4	3	2	1	0	
Fraqueza em uma ou ambas as pernas?	4	3	2	1	0	
Dor ou desconforto no peito?	4	3	2	1	0	
Falta de fôlego?	4	3	2	1	0	
Palpitações no coração?	4	3	2	1	0	
Outros problemas? (Por favor, listá-los)	4	3	2	1	0	

2. Distância de caminhada: relate o grau de dificuldade física que melhor descreve a dificuldade que você teve para caminhar no plano, sem parar para descansar, em cada uma das seguintes distâncias:

	Grau de dificuldade					Peso	Pontos
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Incapaz		
Caminhar em lugares fechados, como dentro de casa?	4	3	2	1	0	X20	
Caminhar 5 metros?	4	3	2	1	0	X50	
Caminhar 45 metros (meio quarteirão)?	4	3	2	1	0	X150	
Caminhar 90 metros (um quarteirão)?	4	3	2	1	0	X300	
Caminhar 180 metros (dois quarteirões)?	4	3	2	1	0	X600	
Caminhar 270 metros (três quarteirões)?	4	3	2	1	0	X900	
Caminhar 450 metros (cinco quarteirões)?	4	3	2	1	0	X1500	
% pontos = (total de pontos individuais/14080) x 100							

3. Velocidade de caminhada: essas questões são sobre quão rápido você consegue caminhar um quarteirão no plano. Relate o grau de dificuldade física que melhor descreve a dificuldade que você teve para caminhar, sem parar para descansar, em cada uma das seguintes velocidades:

	Grau de dificuldade					Peso	Pontos
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Incapaz		
Caminhar um quarteirão vagorosamente (2,4 km/h)?	4	3	2	1	0	X1,5	
Caminhar um quarteirão em velocidade média (3,2 km/h)?	4	3	2	1	0	X2,0	
Caminhar um quarteirão rapidamente (4,8 km/h)?	4	3	2	1	0	X3,0	
Caminhar um quarteirão correndo ou trotando (8,0 km/h)?	4	3	2	1	0	X5,0	
% pontos = (total de pontos individuais/46) x 100							

4. Subir escadas: essas questões são sobre a sua capacidade de subir escadas. Relate o grau de dificuldade física que melhor descreve a dificuldade que você teve para subir escadas, sem parar para descansar, em cada uma das seguintes questões:

	Grau de dificuldade					Peso	Pontos
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Incapaz		
Subir um lance de escadas (8 degraus)?	4	3	2	1	0	X12	
Subir dois lances de escadas (16 degraus)?	4	3	2	1	0	X24	
Subir três lances de escadas (24 degraus)?	4	3	2	1	0	X36	
% pontos = (total de pontos individuais/288) x 100							

Fonte: Ritti-Dias RM et al. Tradução e validação do walking impairment questionnaire em brasileiros com claudicação intermitente. Arq Bras Cardiol 2009, 92: 143-149.

Considerações finais

A investigação pró-ativa e sistemática do sintoma de claudicação durante a avaliação do paciente hipertenso pode trazer muitos benefícios, tanto em termos de melhora da qualidade de vida, quanto na prevenção ou identificação precoce da doença aterosclerótica em outros órgãos, como o coração e o cérebro. Para tanto, utilização de questionários, a valorização dos dados provenientes do exame físico e a media de pressão nos MMII são estratégias úteis.

Referências

- Meru AV *et al.* Intermittent claudication: an overview. *Atherosclerosis* 2006, 187(2): 221-237.
- Hirsch AT *et al.* ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47(6): 1239-1312.
- Ritti-Dias RM, Gobbo LA, Cucato GG, Wolosker N, Jacob Filho W, Santarém JM *et al.* Tradução e validação do walking impairment questionnaire em brasileiros com claudicação intermitente. *Arq Bras Cardiol* 2009, 92(2): 143-149, 2009.
- Breek JC, Hamming JF, De Vries J, Aquarius AE, van Berge Henegouwen DP *et al.* Quality of life in patients with intermittent claudication using the world health organisation (WHO) questionnaire. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001, 21(2): 118-122.
- Sonecha TN, Delis KT. Prevalence and distribution of coronary disease in claudicants using 12-lead precordial stress electrocardiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003, 25(6): 519-526.
- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000, 31(1 Pt 2): S1-S296.
- Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A *et al.* The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997, 2(3):221-226.
- Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The Whitehall study. *Circulation* 1990, 82(6): 1925-1931.
- Missouris CG, Kalaitzidis RG, Kerry SM, Cappuccio FP. Predictors of mortality in patients with peripheral vascular disease. A prospective follow-up study. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004, 4: 196-200.
- Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication: incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970, 41: 875-883.
- Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1994, 140(5): 418-430.
- Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E *et al.* Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996, 25(6): 1172-1181.
- Passos VMA, Barreto SM, Guerra HL, Firmo JO, Vidigal PG, Lima-Costa MF. The Bambuí health and aging study (BHAS). Prevalence of intermittent claudication in the aged population of the community of Bambuí and its associated factors. *Arq Bras Cardiol* 2001, 77(5): 458-462.
- Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 18(5): 185-192.
- Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham Study. *JAMA* 1972, 221: 661-666.
- Yoshida RA, Matida CK, Sobreira ML, Gianini M, Moura R, Almeida Rollo H *et al.* Estudo comparativo da evolução e sobrevida de pacientes com claudicação intermitente, com ou sem limitação para exercícios, acompanhados em ambulatório específico. *J Vasc Bras* 2008, 7(12): 112-122.
- Hernando FJS, Conejero AM. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol* 2007, 60(9): 969-982.
- Lyden SP, Joseph D. The clinical presentation of peripheral arterial disease and guidance for early recognition. *Cleve Clin J Med* 2006, 73 (suppl 4): S15-S21.
- McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, Tian L, Liu K, Liao Y *et al.* Asymptomatic peripheral arterial disease is associated with more adverse lower extremity characteristics than intermittent claudication. *Circulation* 2008, 117(19): 2484-2491.
- Makdisse M, Nascimento Neto R, Chagas ACP, Brasil D, Borges JL, Oliveira A *et al.* Versão em português, adaptação transcultural e validação do questionário de claudicação de Edimburgo. *Arq Bras Cardiol* 2007, 88: 501-506.
- Maffei FHA. *et al.* Diagnóstico clínico das doenças arteriais periféricas. In: Maffei, FHA. *et al.* Doenças vasculares periféricas. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p.287-305.
- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Diretrizes - diagnóstico da doença arterial obstrutiva periférica; tratamento clínico da claudicação intermitente; tratamento cirúrgico da claudicação intermitente. *J Vasc Bras* 2005, 4 (supl. 4).
- Makdisse M. Índice tornozelo-braquial: impotência e uso na prática clínica. São Paulo: Editora Segmento Farma, 2004.
- Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S, Mahn M, Kunert J, Groh S *et al.* Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med* 2007, 12: 105-112.
- Mehlsen J, Wiinberg N, Bruce C. Oscillometric blood pressure measurement: a simple method in screening for peripheral arterial disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008, 28(6): 426-429.
- Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension* 2006, 47(1): 35-38.
- Carmo GA, Mandil A, Nascimento BR, Arantes BD, Bittencourt JC, Falqueto EB *et al.* Can we measure the ankle-brachial index using only a stethoscope? A pilot study. *Fam Pract* 2009, 26(1): 22-26.

Efeito hipotensor do exercício físico

Hypotensive effect of physical activity

Fernando da Silveira Lobo

Mestrando em Educação Física pela Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFEUSP)

Fabio Leandro Medina

Mestrando em Educação Física pela Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFEUSP)

Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz

Professora Livre-Docente na Área de Fisiopatologia da Atividade Motora pela Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFEUSP), Docente da EEFEUSP, Coordenadora do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora (LAHAM) da EEFEUSP, Coordenadora do Projeto Exercício e Coração do LAHAM-EEFEUSP, Diretora do Departamento de Atividade Física da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH)

Resumo

A prática regular de atividade física é recomendada para a prevenção e o tratamento da hipertensão arterial. As diretrizes nacionais e internacionais recomendam que os hipertensos realizem o treinamento aeróbico complementado pelo resistido. Este artigo é o primeiro de uma série que discutirá os efeitos, os mecanismos e a orientação de exercícios para hipertensos. Nele serão abordados os efeitos hipotensores agudos e crônicos dos exercícios aeróbico e resistido. De modo geral, já está bem demonstrado que um período de treinamento aeróbico resulta na redução da pressão arterial clínica, de 24 horas, de esforço e durante o estresse. Este efeito é conseguido, principalmente, com o treinamento de intensidade leve a moderada e grande volume (frequência semanal e duração). Além disso, após cada sessão de exercício aeróbico observa-se redução significativa da pressão arterial, o que se denomina hipotensão pós-exercício, e que perdura por várias horas em indivíduos hipertensos. Em relação ao treinamento resistido, os dados existentes na literatura são escassos e controversos. Os resultados obtidos até o momento não demonstram efeito hipotensor crônico em hipertensos; entretanto, agudamente, alguns estudos relatam a ocorrência da hipotensão pós-exercício resistido, principalmente de baixa intensidade. Assim, devido aos comprovados benefícios sobre a pressão arterial, o treinamento aeróbico é o treinamento de escolha em indivíduos hipertensos, porém ele deve ser complementado pelo treinamento resistido para garantir a saúde global do paciente.

Palavras-chave

Treinamento aeróbico, treinamento resistido, pressão arterial, efeito agudo, efeito crônico.

Abstract

Regular physical activity is recommended for arterial hypertension prevention and treatment. National and international guidelines state that hypertensive patients should perform aerobic training complemented with resistance training. This paper is the first one from a sequence that intends to discuss the effects, the mechanisms, and the prescription of exercise for hypertensives. It will discuss the acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on blood pressure. It is already established that a period of aerobic training reduces blood pressure measured at rest, for 24 hours, during exercise, and also in response to stress. These effects are mainly obtained by exercising at low-to-moderate intensity, but with a big volume of training (many times per week and for long duration). Moreover, after each bout of aerobic exercise, there is a significant and long lasting reduction on hypertensives' blood pressure, which is called post-exercise hypotension. In regard to resistance training, scientific data is scarce and controversial. Results obtained till now did not show any chronic hypotensive effect of resistance training on hypertensives' blood pressure levels. Nevertheless, it has been shown that, acutely, a bout of low-intensity resistance exercise promotes post-exercise hypotension. Thus, based on its proved benefits, aerobic training is the type of training recommended for hypertensives, but this training regime might be complemented by resistance training to assure global health.

Key words

Aerobic training, resistance training, blood pressure, acute effect, chronic effect.

Endereço para correspondência:

Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

E-mail: cforjaz@usp.br – Tel.: (11) 3091-8730

E-mail: fernando.lobo@usp.br – Tel.: (11) 3091-8736

E-mail: fabriomedina@usp.br – Tel.: (11) 3091-8736

EDUCAÇÃO FÍSICA

Introdução

A prática regular de atividades físicas tem sido recomendada para a prevenção e o tratamento de doenças cardiovasculares. Na hipertensão arterial (HA), tem sido recomendada a execução do treinamento aeróbico, complementado pelo treinamento resistido de baixa intensidade¹. Desta forma, torna-se importante para o profissional de saúde que lida com o hipertenso entender as diferenças existentes entre esses dois tipos de exercícios, os possíveis benefícios dessa prática e a maneira correta de triar o paciente para o exercício e de prescrever este exercício. Neste sentido, a Revista Hipertensão, neste e em seus próximos três números, irá publicar uma série de artigos que abordam esse tema. Neste primeiro artigo serão abordados os efeitos hipotensores do exercício, no segundo, os mecanismos envolvidos nesses efeitos, no terceiro, outros benefícios à saúde advindos do exercício e, no último, as recomendações de triagem e prescrição de exercício nessa população. Esperamos, com esta série, dar uma visão bastante ampla dos benefícios do exercício no hipertenso e de como fazer uma prescrição adequada a essa população.

Sendo este o primeiro artigo da série, torna-se importante conceituar os dois tipos de exercício que serão abordados. Quando falamos em treinamento aeróbico, referimo-nos ao treinamento composto por exercícios que envolvem grandes grupos musculares, contraídos de forma cíclica e contínua, com intensidade leve a moderada e longa duração². Por outro lado, o treinamento resistido, também chamado de musculação, se caracteriza por exercícios que envolvem determinados seguimentos corporais, cujos músculos se contraem contra uma força que se opõe ao movimento, sendo que esta resistência ao movimento pode ser dada por máquinas, pesos livres ou mesmo pelo próprio corpo³. Esses exercícios, quando executados com baixa intensidade, melhoram, principalmente, a resistência dos músculos ao esforço e, quando executados em alta intensidade, promovem, principalmente, aumento da força e hipertrofia musculares³.

Outro conceito importante quando falamos do exercício físico é a discussão de seus efeitos agudos e crônicos. Consideram-se agudos os efeitos advindos de uma sessão de treinamento, ou seja, o que acontece durante a execução do exercício e nos minutos e horas subsequentes a ele, em decorrência desta sessão. Por outro lado, consideram-se crônicos os efeitos decorrentes de um período de treinamento regular. É importante que o profissional de saúde conheça tanto os efeitos agudos como crônicos do exercício, pois eles podem ter o mesmo sentido ou sentidos opostos, o que precisa ser ponderado para a orientação da prática⁴.

Efeitos hipotensores crônicos do treinamento físico

A prática regular de atividade física (qualquer movimento corporal que implique aumento do gasto energético)¹ pro-

move melhora do controle da pressão arterial (PA). Assim, indivíduos praticantes de exercício físico possuem 30% menos chance de desenvolverem HA quando comparados com seus semelhantes sedentários⁵. Esse efeito evidencia-se em indivíduos que praticam atividades vigorosas. Desta forma, indivíduos que têm propensão a desenvolver a HA – como filhos de hipertensos, obesos, normotensos hiper-reativos, entre outros – devem ser estimulados a praticar atividades físicas regularmente.

Treinamento aeróbico

O treinamento aeróbico é a principal forma de treinamento recomendado para indivíduos hipertensos, devido a seus comprovados efeitos hipotensores crônicos. Estudos clínicos têm demonstrado que o treinamento aeróbico resulta na redução significativa dos níveis de PA tanto sistólica quanto diastólica em hipertensos¹. Numa metanálise com inclusão de 72 estudos randomizados, Cornelissen e Fagard⁶ observaram que o treinamento aeróbico reduz a PA sistólica/diastólica em média -6,9/-4,9 mmHg em indivíduos hipertensos. Em outra metanálise canadense⁷, a redução média da PA foi de -5/-7 mmHg. Esse efeito hipotensor do treinamento aeróbico pode ser observado a partir de poucas sessões de treinamento. No estudo de Jennings *et al.*⁸, esse efeito já foi evidenciado na 12ª sessão de treino. Outro estudo dos mesmos autores⁹ verificou que a redução da PA observada na 30ª sessão de treinamento correspondia a 75% da observada na 60ª sessão. É importante ressaltar, no entanto, que esse efeito do treinamento aeróbico é reversível, deixando de existir com a inatividade. Num estudo de Marceau *et al.*¹⁰, após dez semanas de destreinamento, a PA retornou aos valores pré-treinamento. Além disso, outro estudo¹¹ observou um retorno aos níveis pré-treinamento em apenas um mês de inatividade. Alguns estudos^{10,12-17} têm investigado o efeito do treinamento aeróbico sobre a PA ambulatorial acompanhada por 24 horas. Este é um aspecto importante porque a medida ambulatorial da PA tem demonstrado maior correlação com lesões de órgãos-alvo do que a medida clínica¹. Em um estudo transversal, com 800 hipertensos, Palatini *et al.*¹⁵ encontraram redução tanto na medida da PA em 24 horas quanto da medida de vigília em indivíduos fisicamente ativos quando comparados com indivíduos inativos. Além disso, diversos estudos longitudinais^{10,12-17} demonstraram reduções da PA ambulatorial após o treinamento aeróbico. Pinto *et al.*¹⁶ verificaram uma redução média de -7/-6 mmHg no período de 24 horas e de -10/-8 mmHg no período de vigília após seis semanas de um treinamento aeróbico, no qual os indivíduos caminhavam mil metros, três vezes por semana. Em outro estudo, Miller *et al.*¹⁴ encontraram reduções maiores, de, em média, -10/-5 mmHg no período de 24 horas, -12/-7 mmHg no período de vigília e ainda de -7 mmHg no período de sono para a PA sistólica. Entretanto, outros estudos¹⁸⁻²¹ observaram que o treinamento aeróbico não obteve sucesso na redução da PA ambulatorial.

Outro efeito hipotensor importante do treinamento aeróbico é a redução da PA durante o esforço físico e mental. Sabe-se que durante a execução do exercício aeróbico, a PA sistólica se eleva linearmente com a intensidade do esforço². O treinamento aeróbico reduz a PA de indivíduos hipertensos para a mesma carga absoluta e relativa de esforço²². Em outras palavras, o indivíduo treinado, quando submetido a um determinado nível de esforço, apresenta menor PA sistólica que um indivíduo sedentário. Da mesma forma, o estresse mental promove aumento tanto da PA sistólica quanto diastólica, e o treinamento aeróbico faz com que a resposta da PA ao estresse mental seja menor²³.

Apesar dos efeitos hipotensores do treinamento aeróbico sobre os níveis de PA clínicos, ambulatoriais, durante o exercício e durante o estresse já estarem bem demonstrados na literatura, a magnitude desses efeitos varia consideravelmente entre os estudos, sugerindo que vários fatores devem influenciar essas respostas, tanto fatores relacionados à população estudada quanto às características do treinamento empregado.

Em relação à população, está bastante claro que o efeito hipotensor do treinamento está diretamente relacionado ao nível inicial da PA, sendo mais evidente em hipertensos do que em normotensos⁶. Além disso, Tsai *et al.*²⁴ verificaram que em hipertensos do avental branco também houve redução da PA após o treinamento aeróbico, e indivíduos hiperreativos também apresentaram essa redução^{25,26}. Considerando-se o gênero, o efeito hipotensor ocorre em homens e mulheres, mas alguns estudos sugerem que a queda da PA após treinamento aeróbico seja mais frequente nas mulheres do que em homens²⁷. Em relação à idade, alguns estudos têm demonstrado uma magnitude maior na redução da PA sistólica em indivíduos entre 41 e 60 anos em comparação com indivíduos mais jovens ou idosos²⁸⁻³¹. Porém o número de estudos realizados com indivíduos hipertensos nesta faixa etária é maior, podendo corroborar como fator independente para esta maior prevalência de redução.

Para finalizar os aspectos relacionados à população, é importante apontar que fatores genéticos têm mostrado relação com as respostas da PA ao treinamento. Alguns estudos demonstraram relação entre a presença de polimorfismos de alguns genes – como do angiotensinogênio (AGT), enzima conversora de angiotensina (ECA) e enzima óxido nítrico sintase (NOS₃) – e um maior risco de desenvolver HA³²⁻³⁵. Neste mesmo sentido, alguns estudos têm demonstrado que apesar do efeito hipotensor evidente do treinamento aeróbico se manifestar na maioria dos sujeitos hipertensos, 25% dessa população não responde desta forma ao treinamento, o que parece estar relacionado à presença de polimorfismos nos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona³⁶. Porém, estes ainda são dados escassos que precisam ser mais bem investigados.

Considerando-se as características do treinamento físico, observamos numa revisão anterior³⁷ que o maior efeito hipotensor é principalmente conseguido com treinamentos de baixa intensidade e volume elevado, o que pode ser obtido

com sessões mais prolongadas ou maior frequência semanal. Em relação à intensidade, Hagberg *et al.*³⁸ compararam intensidades de 53% e 73% do VO₂máx em indivíduos hipertensos e demonstraram que a redução da PA foi maior com a menor intensidade. Além disso, Marceau *et al.*¹⁰, comparando os treinamentos em 50% e 70% do VO₂máx, observaram redução da PA de 24 horas nas duas intensidades; porém, em intensidade leve houve maior redução no período de vigília, enquanto em intensidade moderada a maior redução ocorreu no período de sono. Vale lembrar que a PA de hipertensos é maior no período de vigília, provocando maior sobrecarga cardiovascular nesse período. A composição entre a frequência semanal e duração de treinamento determina o volume total do mesmo. Ishikawa-Takata *et al.*³⁹ investigaram, em hipertensos sedentários, o efeito hipotensor do treinamento aeróbico em diferentes volumes semanais (grupo 1 = 30 a 60 min; grupo 2 = 61 a 90 min, grupo 3 = 91 a 120 min e grupo 4 = acima de 120 min). Todos os grupos apresentaram efeito hipotensor, porém o treinamento entre 61 a 90 min promoveu maior redução da PA sistólica quando comparado com o treinamento de 30 a 60 min. Da mesma forma, Whelton *et al.*⁴⁰ verificaram, em 21 estudos com volumes semanais inferiores a 120 min, uma redução média nas pressões arteriais sistólica/diastólica de -2,8/-2,2 mmHg; em 15 estudos com volumes entre 120 e 150 min, uma redução de -4,7/-2,1 mmHg e em 13 estudos com volume acima de 150 min, reduções de -5,1/-2,8 mmHg, sugerindo que o maior volume leva ao maior efeito hipotensor. Entretanto, quando comparou-se o mesmo volume semanal com diferentes frequências semanais ou durações, não foram encontradas diferenças significantes³⁹.

Treinamento resistido

Como dito, o treinamento resistido tem sido recomendado em complemento ao aeróbico para os indivíduos hipertensos. Esse treinamento apresenta comprovados efeitos benéficos sobre o sistema musculoesquelético, aumentando a força, a potência e a resistência musculares, além de auxiliar na manutenção da densidade mineral óssea³. Entretanto, quando a preocupação se volta sobre os efeitos desse tipo de treinamento sobre a função cardiovascular e, mais especificamente, sobre a PA, o número de estudos é ainda escasso e os resultados são controversos.

Uma metanálise realizada por Cornelissen e Fagard⁶, incluindo nove estudos sobre o efeito do treinamento resistido na PA sistólica/diastólica, mostrou uma redução significativa de -3,2/-3,5 mmHg respectivamente. Porém, além de incluir poucos estudos, os que foram incluídos abordaram normotensos e hipertensos, indivíduos com e sem medicamentos e utilizaram diferentes protocolos de treinamento, o que impede a extrapolação dos resultados para qualquer situação específica.

Analisando esses estudos separadamente, observa-se que os estudos com indivíduos normotensos^{1,41-43} têm demonstrado

EDUCAÇÃO FÍSICA

redução da PA de repouso após o treinamento resistido. Por outro lado, os estudos realizados com hipertensos não demonstraram essa mesma redução⁴⁴⁻⁴⁶. Um estudo de Harris & Holly⁴⁷, utilizando treinamento resistido de baixa intensidade com hipertensos, obteve uma discreta queda da PA diastólica, porém quando corrigida pela variação ocorrida no grupo controle, essa redução deixou de ser significativa. Cabe ainda ressaltar que os estudos envolvendo o treinamento resistido e a PA ambulatorial^{44,46} também não têm relatado efeitos hipotensores significantes, mas o número de dados ainda é pequeno.

É bastante conhecido que o exercício resistido promove aumento exacerbado da PA durante sua execução, tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos, o que pode representar um risco, principalmente para a população hipertensa. O treinamento crônico, no entanto, reduz o aumento da PA para a mesma carga absoluta de exercício^{43,48}.

Efeitos hipotensores agudos do exercício físico

Além dos efeitos hipotensores conseguidos após um período de treinamento físico, o exercício físico promove redução significativa da PA no período de recuperação pós-exercício. Essa redução pode ser observada em relação aos valores medidos antes do exercício ou àqueles observados em um dia controle, sem a execução do exercício. Esse efeito tem sido classificado como efeito agudo ou subagudo do exercício e tem sido denominado "hipotensão pós-exercício" (HPE). Classicamente, a HPE foi evidenciada e amplamente estudada após o exercício aeróbico^{1,49-53} e, mais recentemente, tem sido analisada após o exercício resistido⁵⁴⁻⁵⁶. Para que esse fenômeno tenha importância clínica na hipertensão é necessário que ele ocorra em hipertensos, tenha magnitude significativa e perdure por grande parte do dia.

Hipotensão pós-exercício aeróbico

Já está bem estabelecido na literatura que uma única sessão de exercício aeróbico reduz a PA pós-exercício e que essa redução tem magnitude e duração significantes em homens e mulheres, jovens e idosos^{49,57}, normotensos e hipertensos^{23,49,58-60}. A magnitude média da redução é de 5 a 10 mmHg para os indivíduos normotensos e de 20 mmHg nos hipertensos⁶¹. A duração da HPE tem sido relatada até 16 horas após a finalização do exercício⁶² ou ainda tem sido observada redução na média da PA nas 24 horas pós-exercício aeróbico^{49,57}. Portanto, a hipotensão obtida após esse tipo de exercício possui importância clínica.

Vários são os fatores que podem potencializar ou minimizar a HPE. Dentre eles, os mais pesquisados referem-se à população estudada e às características do exercício físico realizado

(tipo, intensidade, duração, massa muscular envolvida e gasto energético).

Quanto à população, os achados mais importantes constatarem ocorrer HPE tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos. No entanto, a magnitude da queda da PA é maior nos indivíduos hipertensos, quando comparados aos normotensos²³. Desta forma, sugere-se que o nível de PA pré-exercício é um importante fator de influência para magnitude da queda da pressão pós-exercício.

Em relação ao protocolo de exercício, os tipos de exercícios aeróbicos comumente utilizados para o controle da PA são caminhadas, ciclismo e corrida. Todas estas atividades possibilitam a ocorrência da HPE.

A intensidade do exercício é um fator bastante discutido e controverso em relação à HPE. No entanto, em estudo mais recente⁶³, realizado com população hipertensa, verificou-se maior efeito hipotensor quando as intensidades do exercício eram mais leves, entre 40% e 60% do VO₂pico. Entretanto, nos indivíduos normotensos, os resultados levam no sentido oposto, sugerindo que a HPE é maior com exercícios de maior intensidade: 50% a 75% do VO₂pico⁵⁸.

Em relação à duração do exercício, diversos estudos compararam diferentes intervalos de tempo, variando entre 10 e 60 minutos^{49,51,53,64,65}. Estes estudos constataram que os exercícios mais efetivos para a HPE são aqueles mais prolongados, que resultam em queda da PA pós-exercício mais precoce, de maior magnitude e mais prolongada.

A massa muscular envolvida no exercício é outro fator importante. Em um estudo⁵¹ foram comparados exercícios em cicloergômetro com grupos musculares menores (braços) e maiores (pernas), e os resultados mostraram que ambos ocasionaram HPE, porém a duração desta HPE foi mais prolongada no exercício envolvendo maior massa muscular. Em outro estudo, a resposta hipotensora somente foi observada quando o exercício envolveu maior massa muscular⁶⁶. Observando-se a maior HPE após exercícios com maior intensidade, duração e massa muscular, é possível supor que o maior efeito se deva ao maior dispêndio de energia nestes exercícios. Assim, supõe-se que atividades de maior gasto energético possivelmente resultem em melhores respostas hipotensoras, e que haja um gasto de energia mínimo para efetivar a HPE⁶⁶.

Hipotensão pós-exercício resistido

O fenômeno HPE também parece ocorrer após o exercício resistido⁵⁴⁻⁵⁶. No entanto, estudos voltados a definir o comportamento da PA após o exercício resistido são poucos e recentes. Além disso, os resultados encontrados são, por vezes, conflitantes; não permitindo definir com clareza qual o efeito desse tipo de exercício.

Quando observada a PA sistólica após o exercício resistido, tem-se verificado aumento⁶⁷, manutenção^{67,68} ou mesmo diminuição^{54-56,69,70}. Em relação à PA diastólica foi observada manutenção^{67,68,70} ou queda^{54-56,67,69} após o exercício resistido.

Alguns fatores podem contribuir para essa controvérsia. O principal deles parece ser a intensidade do exercício. Em trabalho realizado por nosso grupo⁵⁶, no qual o exercício foi realizado com duas intensidades, 40% e 80% de 1 RM (repetição máxima), verificou-se que houve uma queda da PA sistólica nas duas intensidades, porém a PA diastólica só diminuiu quando o exercício foi realizado com a carga inferior, sugerindo que os exercícios de intensidades menores favorecem uma melhor resposta hipotensora pós-exercício resistido. Associado à intensidade, outros estudos^{71,72} sugerem que o maior volume de exercício resistido (três ao invés de uma série), além de exercícios que envolvam grandes grupos musculares, desencadeiam melhores respostas hipotensoras pós-exercício resistido.

Quanto à duração da resposta hipotensora pós-exercício resistido, recentemente alguns trabalhos^{54,55,69} têm avaliado PA por tempo prolongado após a execução do exercício resistido. As respostas encontradas, até então em indivíduos normotensos, não comprovam modificações por período significativo⁵⁵. Por outro lado, em indivíduos hipertensos, um trabalho⁶⁹ verificou queda da PA somente na primeira hora após o exercício resistido, mas outro estudo⁵⁴ com mulheres hipertensas em uso de captopril observou HPE, que perdurou por até dez horas após o exercício resistido. Talvez, o uso do medicamento no segundo estudo tenha potencializado a resposta hipotensora, o que ainda precisa ser estudado.

Considerações finais

Pelo exposto, fica claro que os efeitos hipotensores agudos e crônicos do exercício aeróbico já estão bem definidos na literatura. Em normotensos, esses efeitos são potencializados com a execução de exercícios de intensidade leve a moderada e duração prolongada, executados várias vezes por semana. Por estes benefícios, o treinamento aeróbico é o treinamento de escolha para reduzir a PA do paciente hipertenso. Por outro lado, o treinamento resistido a longo prazo não parece ter efeito hipotensor evidente, embora agudamente ele possa promover HPE. Entretanto, os dados existentes sobre esse tipo de treinamento ainda são muito escassos, não permitindo nenhuma conclusão mais efetiva. Por outro lado, esse tipo de treinamento resulta em outros benefícios à saúde, que não podem ser conseguidos com o treinamento aeróbico. Dessa forma, pensando-se na saúde geral do paciente, os hipertensos devem complementar sua rotina de treinamento com o treinamento resistido. Para minimizar risco, no momento atual do conhecimento, nesta população o treinamento resistido deve ser feito com baixa intensidade e baixo volume.

Os artigos posteriores desta série discutirão os mecanismos das respostas hipotensoras geradas pelo exercício, os outros benefícios à saúde desses exercícios e a forma adequada de triar e prescrever o exercício para o paciente hipertenso.

Referências

- Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(3): 533–553.
- Diretrizes do ACMS para os testes de esforço e sua prescrição. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força muscular. Porto Alegre: Artmed, 1999.
- Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (6 Suppl): S438–445; discussion S452–433.
- Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(2): 265–267.
- Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46(4): 667–675.
- Cleroux J, Feldman RD, Petrella RJ. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension: 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999; 160(9 Suppl): S21–28.
- Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton D *et al.* The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986; 73(1): 30–40.
- Jennings GL, Deakin G, Korner P, Meredith I, Kingwell B, Nelson L. What is the dose-response relationship between exercise training and blood pressure? *Ann Med* 1991; 23(3): 313–318.
- Marceau M, Kouame N, Lacourciere Y, Cleroux J. Effects of different training intensities on 24-hour blood pressure in hypertensive subjects. *Circulation* 1993; 88(6): 2803–2811.
- Motoyama M, Sunami Y, Kinoshita F, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M *et al.* Blood pressure lowering effect of low intensity aerobic training in elderly hypertensive patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(6): 818–823.
- Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, Babyak M, Waugh R, Georgiades A *et al.* Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med* 2000; 160(13): 1947–1958.
- Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(9): 853–856.
- Miller ER 3rd, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J, Rhodes D *et al.* Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40(5): 612–618.

EDUCAÇÃO FÍSICA

15. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Nicolosi L, Mos L, Visentin P *et al.* Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Circulation* 1994; 90(6): 2870–2876.
16. Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Fernandez P, Arnao V, Licata G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring to evaluate effects on blood pressure of physical activity in hypertensive patients. *Clin J Sport Med* 2006; 16(3): 238–243.
17. Seals DR, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension* 1991; 18(5): 583–592.
18. Cooper AR, Moore LA, McKenna J, Riddoch CJ. What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise? Randomised controlled trial among sedentary adults with unmedicated hypertension. *Br J Gen Pract* 2000; 50(461): 958–962.
19. Gilders RM, Voner C, Dudley GA. Endurance training and blood pressure in normotensive and hypertensive adults. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21(6): 629–636.
20. Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1997; 80(1): 49–55.
21. Wijnen JA, Kool MJ, Van Baak MA, Kuipers H, De Haan CH, Verstappen FT *et al.* Effect of exercise training on ambulatory blood pressure. *Int J Sports Med* 1994; 15(1): 10–15.
22. Rogers MW, Probst MM, Gruber JJ, Berger R, Boone JB Jr. Differential effects of exercise training intensity on blood pressure and cardiovascular responses to stress in borderline hypertensive humans. *J Hypertens* 1996; 14(11): 1369–1375.
23. Santaella DF, Araújo EA, Ortega KC, Tinucci T, Mion D Jr, Negrão CE *et al.* Aftereffects of exercise and relaxation on blood pressure. *Clin J Sport Med* 2006; 16(4): 341–347.
24. Tsai JC, Liu JC, Kao CC, Tomlinson B, Kao PF, Chen JW *et al.* Beneficial effects on blood pressure and lipid profile of programmed exercise training in subjects with white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(6): 571–576.
25. Lima EG, Herkenhoff F, Vasquez EC. Ambulatory blood pressure monitoring in individuals with exaggerated blood pressure response to exercise. Influence of physical conditioning. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70(4): 243–249.
26. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I *et al.* Antihypertensive effects of aerobic exercise in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Hypertens Res* 2002; 25(4): 507–514.
27. Rangarajan U, Kochar MS. Hypertension in women. *WMJ* 2000; 99(3): 65–70.
28. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Hipertensão* 2006; 9(4): 126–156.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206–1252.
30. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol* 1987; 63(1): 270–276.
31. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000; 30(3): 193–206.
32. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A *et al.* Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71(1): 169–180.
33. Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 1997; 30(6): 1331–1337.
34. O'Donnell CJ, Kannel WB. Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. *J Hypertens Suppl* 1998; 16(6): S3–7.
35. Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, Morris BJ. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184(1): 9–15.
36. Jones JM, Park JJ, Johnson J, Vizcaino D, Hand B, Ferrell R *et al.* Renin-angiotensin system genes and exercise training-induced changes in sodium excretion in African American hypertensives. *Ethn Dis* 2006; 16(3): 666–674.
37. Alves LL, Forjaz C. Influência da intensidade e do volume do treinamento aeróbico na redução da pressão arterial de hipertensos. *Rev Bras Ciênc Mov* 2007; 15(3): 115–122.
38. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64(5): 348–353.
39. Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens* 2003; 16(8): 629–633.
40. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136(7): 493–503.
41. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Goodman C, Taylor R, Green D. Exercise training, vascular function, and functional capacity in middle-aged subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(12): 2022–2028.
42. Martel GF, Hurlbut DE, Lott ME, Lemmer JT, Ivey FM, Roth SM *et al.* Strength training normalizes resting blood pressure in 65- to 73-year-old men and women with high normal blood pressure. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(10): 1215–1221.
43. Sale DG, Moroz DE, McKelvie RS, MacDougall JD, McCartney N. Effect of training on the blood pressure response to weight lifting. *Can J Appl Physiol* 1994; 19(1): 60–74.
44. Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. *JAMA* 1991; 266(15): 2098–2104.
45. Cononie CC, Graves JE, Pollock ML, Phillips MI, Sumners C, Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-year-old men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23(4): 505–511.
46. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L *et al.* Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med* 1996; 17(6): 415–422.
47. Harris KA, Holly RG. Physiological response to circuit weight training in borderline hypertensive subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19(3): 246–252.

48. McCartney N, McKelvie RS, Martin J, Sale DG, MacDougall JD. Weight-training-induced attenuation of the circulatory response of older males to weight lifting. *J Appl Physiol* 1993; 74(3): 1056–1060.
49. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, JR., NEGRAO CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit.* 2000; 5(5-6): 255–262.
50. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens* 2002; 16(4): 225–236.
51. MacDonald JR, MacDougall JD, Hogben CD. The effects of exercising muscle mass on post exercise hypotension. *J Hum Hypertens* 2000; 14(5): 317–320.
52. Forjaz CL, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrão CE. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(10): 1247–1255.
53. Forjaz CL, Santaella DF, Rezende LO, Barretto AC, Negrão CE. Effect of exercise duration on the magnitude and duration of post-exercise hypotension. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70(2): 99–104.
54. Melo CM, Alencar Filho AC, Tinucci T, Mion D Jr, Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit* 2006; 11(4): 183–189.
55. Queiroz AC, Gagliardi JF, Forjaz CL, Rezk CC. Clinic and ambulatory blood pressure responses after resistance exercise. *J Strength Cond Res* 2009; 23(2): 571–578.
56. Rezk CC, Marrache RC, Tinucci T, Mion D, Jr, Forjaz CL. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2006; 98(1): 105–112.
57. Brandão Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM *et al.* Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4): 676–682.
58. Forjaz CL, Cardoso CG Jr, Rezk CC, Santaella DF, Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44(1): 54–62.
59. Forjaz CL, Ramires PR, Tinucci T, Ortega KC, Salomão HE, Igenes EC *et al.* Postexercise responses of muscle sympathetic nerve activity and blood flow to hyperinsulinemia in humans. *J Appl Physiol* 1999; 87(2): 824–829.
60. Santaella DF, Campos MRN, Araujo EA, Ortega KC, Tinucci T, Itiki C *et al.* Exercício e relaxamento alteram a modulação autonômica da hipotensão pós-exercício diferentemente em normotensos e hipertensos. *Hipertensão* 2003; 6(Supl): 36–36.
61. Cornelissen VA, Fagard RH. Exercise intensity and postexercise hypotension. *J Hypertens* 2004; 22(10): 1859–1861.
62. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, McCole SD, Pratley RE, Ferrell RE *et al.* Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13(1 Pt 1): 44–51.
63. Pescatello LS. Exercise and hypertension: recent advances in exercise prescription. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(4): 281–286.
64. Wallace JP, Bogle PG, King BA, Krasnoff JB, Jastremski CA. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. *J Hum Hypertens* 1999; 13(6): 361–366.
65. Jones H, George K, Edwards B, Atkinson G. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done? *Eur J Appl Physiol* 2007; 102(1): 33–40.
66. Cardoso Jr CG. Efeito da massa muscular exercitada e do gasto energético total do exercício sobre as respostas hemodinâmicas pós-exercício. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2005.
67. Focht BC, Koltyn KF. Influence of resistance exercise of different intensities on state anxiety and blood pressure. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(3): 456–463.
68. Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR, Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6): 881–886.
69. Hardy DO, Tucker LA. The effects of a single bout of strength training on ambulatory blood pressure levels in 24 mildly hypertensive men. *Am J Health Promot* 1998; 13(2): 69–72.
70. Fisher MM. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. *J Strength Cond Res* 2001; 15(2): 210–216.
71. Lizardo J, Simões H. Efeitos de diferentes sessões de exercícios resistidos sobre a hipotensão pós-exercício. *Rev Bras Fisioter* 2005; 9(3): 289–295.
72. Mediano M, Paravidino V, Simão R, Pontes F, Polito M. Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados. *Rev Bras Med Esporte* 2005; 11(6): 337–340.

PSICOLOGIA

Avaliação neuropsicológica e hipertensão arterial

Neuropsychological evaluation and high blood pressure

Sabine Possa Marroni

Fonoaudióloga e Psicóloga, Pós-graduada em Neuropsicologia das Epilepsias, Unidade de Neuropsicologia, Serviço de Neurologia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Especialista em Reabilitação da Linguagem pelo IMEC; Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Neurociências pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Colaboradora do Ambulatório Multi-HAS do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS

Danielle Irigoyen da Costa

Psicóloga, Pós-graduada em Neuropsicologia das Epilepsias e Neuropsicologia Infantil, Unidade de Neuropsicologia, Serviço de Neurologia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Mestre em Ciências de Saúde com ênfase em Neurociências pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS; Professora do Curso de Psicologia da Faculdade da Serra Gaúcha (FSG) e Doutoranda em Ciências de Saúde com ênfase em Neurociências pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Colaboradora do Ambulatório Multi-HAS do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS

Andrea Garcia de Almeida

Médica Neurologista, Especialista em Neurologia Vascular pelo Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Coordenadora do Programa de Neurologia Vascular do Serviço de Neurologia do HSL – PUCRS. Mestrado em Neurociências e Doutoranda em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Naomi Vidal

Psicóloga, Pós-Graduada – Unidade de Hipertensão, InCor – Hospital das Clínicas de São Paulo, Faculdade de Medicina da USP

Fernanda Consolim-Colombo

Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina da USP; Unidade de Hipertensão, InCor – Hospital das Clínicas de São Paulo, Faculdade de Medicina da USP; Colaboradora do Ambulatório Multi-HAS do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS – Projeto Casadinhos – Fapergs/Capes

Maria Claudia Irigoyen

Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina da USP; Unidade de Hipertensão, InCor – Hospital das Clínicas de São Paulo, Faculdade de Medicina da USP; Coordenadora do Ambulatório Multi-HAS do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS – Projeto Casadinhos – Fapergs/Capes

Resumo

Considerando as evidências que apontam para uma ligação entre aumento da PA e presença de declínio cognitivo, mesmo na ausência de acidente vascular cerebral, o objetivo deste trabalho é descrever a metodologia empregada na avaliação neuropsicológica de indivíduos hipertensos, priorizando aqueles aspectos de interesse para os profissionais da área da saúde, em especial cardiologistas, psicólogos, psiquiatras e neurologistas. Foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema proposto e incluídas referências de livros-texto e manuais dos testes imprescindíveis para a compreensão do exame neuropsicológico e aporte da experiência da equipe de neuropsicologia do Ambulatório Multi-HAS do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Unidade de Hipertensão/InCor e Unidade de Neuropsicologia/HSL – PUCRS. A avaliação neuropsicológica não se limita à aplicação de testes

psicométricos e neuropsicológicos organizados em baterias, mas objetiva, também, avaliar a relação desses achados com a patologia em questão, bem como estabelecer a possível área cerebral envolvida. Adicionalmente, a interpretação cuidadosa desses resultados deve ser associada à análise da situação atual do sujeito e do contexto em que vive. O resultado final deve fornecer um perfil neuropsicológico do paciente que, combinado à avaliação dos aspectos clínicos, psicológicos e sociais, permitirá auxiliar no seu diagnóstico e/ou orientar tratamento (aproveitamento de suas potencialidades/reabilitação).

Palavras-chave

Neuropsicologia, avaliação neuropsicológica, funções cognitivas, hipertensão arterial.

Endereço para correspondência:

Serviço de Neurologia do HSL – PUCRS
Av. Ipiranga, 6.690/408 – Centro Clínico da PUCRS – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 3320-5134 / Fax: (51) 3339-4936
E-mail: binimarroni@hotmail.com / dicbr@yahoo.com.br

Abstract

Considering the evidence for a link between blood pressure levels and the presence of cognitive decline, even in the absence of stroke, the aim of this work is to describe the methods used in neuropsychological evaluation of individuals with high blood pressure and its contributions, prioritizing those aspects that are of interest to health care workers, particularly cardiologists, psychologists, psychiatrists and neurologists. A literature review on the theme in recent years was carried out including references to textbooks and test manuals that are crucial to understanding neuropsychological examinations and the input from the neuropsychological team of the Multi-HAS Ambulatory of the Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul, High Blood Pressure Unit/InCor and Neuropsychology Unit/HSL –PUCRS. A neuropsychological evaluation is not restricted to the ad-

ministration of psychometric and neuropsychological tests organized in sets, as it also aims at determining the connection of such findings to the disorder at issue, as well as at establishing the possible brain area(s) involved. Also, careful interpretation of these results must be combined with an analysis of the patient's current state and the environment where he lives. The final report must provide a neuropsychological profile of the patient which, together with clinical, psychological and social data, will allow his/her diagnosis and/or guide the treatment (taking advantage of his/her potentialities/rehabilitation).

Key words

Neuropsychology, neuropsychological evaluation, cognitive functions, high blood pressure.

Introdução

A Neuropsicologia é a ciência que estuda a expressão comportamental das disfunções cerebrais¹. Seu enfoque principal é o desenvolvimento de uma ciência do comportamento humano baseada no funcionamento do cérebro². Dessa forma, centra-se na inter-relação entre estruturas cerebrais comprometidas e preservadas e funções cognitivas, tais como linguagem, memória, atenção, entre outras³. Embora a neuropsicologia seja um ramo de conhecimento interdisciplinar, a avaliação neuropsicológica é tipicamente realizada pelo psicólogo⁴, que deve se especializar no entendimento da dinâmica do funcionamento cerebral e cognitivo (da criança ao idoso) e dos aspectos transculturais³.

O objetivo deste artigo é descrever a metodologia empregada na avaliação neuropsicológica de pacientes hipertensos, enfatizando aspectos de interesse para o neuropsicólogo e informações relevantes para os demais profissionais da área de saúde.

A avaliação neuropsicológica – indicações e contribuições

A avaliação neuropsicológica (AN) tem valor fundamental no auxílio ao trabalho de vários profissionais e serviços médicos ou não-médicos.

Pela própria natureza dos transtornos e do impacto que podem causar, as condições nas quais ocorreram prejuízos ou modificações cognitivas, afetivas e sociais, devido a eventos que atingiram o SNC (primária ou secundariamente), são as que mais frequentemente demandam a avaliação neuropsicológica. Incluem-se, nesta categoria, os traumas cranioen-

cefálicos, tumores cerebrais, epilepsias, acidentes vasculares cerebrais, demências, doenças endócrinas ou síndromes metabólicas, distúrbios tóxicos, deficiências vitamínicas entre outras⁵.

Costa e colaboradores² referem que a avaliação neuropsicológica é recomendada em qualquer caso onde exista suspeita de uma dificuldade cognitiva ou comportamental de origem neurológica, tendo em vista que contribui para o diagnóstico, prognóstico e reabilitação de funções cognitivas. Neste sentido, pode ser fundamental para diagnóstico diferencial (exemplo: entre um quadro de depressão e demência), na avaliação da efetividade de um tratamento medicamentoso, na determinação de riscos e benefícios neurocirúrgicos, no abuso de substâncias e em muitas outras circunstâncias clínicas³.

A investigação neuropsicológica em crianças, adultos e idosos pode ser feita por baterias fixas para investigação global de funções cognitivas, como atenção, memória, linguagem, entre outras, ou flexíveis, em que o examinador seleciona alguns testes para investigação aprofundada de uma função específica⁶. A escolha da bateria dependerá do objetivo da avaliação, da queixa e dos achados propriamente ditos. Tanto a anamnese quanto a observação rigorosa do comportamento podem acrescentar informações relevantes⁴.

Instrumentos

O protocolo utilizado no Ambulatório Multi-HAS do Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul e do InCor – São Paulo (Faculdade de Medicina da USP) é composto pelos seguintes instrumentos (figuras 1 e 2):

Protocolo – Neuropsicologia – IC-FUC

Triagem cognitiva

Mini-Mental (Folstein, 1975/Brucki, 2003)

Memória Lógica (WMS-R)

- Memória verbal
- Memória episódica

Memória Imediata
Memória Recente – Recordação após 30 min

Orientação Temporal
Orientação Espacial
Registro
Atenção/Cálculo
Evocação
Nomear
Repetir
Comando de 3 estágios
Ler e executar
Escrever a frase
Cópia do desenho-praxia
construtiva
TOTAL: máximo de 30

ESTÓRIA A

Ana/ Soares/ do Sul/ do Paraná/ empregada/ como faxineira/ num prédio/ de escritórios./ contou/ na delegacia/ de polícia/ que tinha sido assaltada./ na noite anterior /na rua Tiradentes/ e roubada/ em 150 reais./ Ela disse que tinha 4/ filhinhos./ o aluguel/ não tinha sido pago/ e eles não comiam/ há 2 dias./ Os policiais/ com pena da história da mulher./ deram dinheiro/ para ela/.

Figura 1
Modelo de protocolo

Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

Trata-se de um *screening* composto por diversas questões agrupadas em 7 categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar “funções” cognitivas específicas:

- orientação temporal (5 pontos),
- orientação espacial (5 pontos),
- memória imediata (3 pontos),
- atenção e cálculo (5 pontos),
- memória de evocação (3 pontos),
- linguagem (8 pontos) e
- praxia construtiva (1 ponto).

O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. A escala é simples de usar e pode ser facilmente administrada em 5–10 minutos.

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM)⁷ e sua versão em português⁸ são considerados instrumentos preferencialmente utilizados na rotina de avaliação clínica de pacientes com queixas cognitivas. No entanto, por ser um teste de rastreio, pode não detectar déficits cognitivos leves. Nestes casos, parece ser importante a realização de uma avaliação neuropsicológica complementar⁹.

Escala de memória Wechsler revisada

Escala de memória Wechsler revisada (WMS-R, do inglês *Wechsler Memory Scale-Revised*), na sua forma verbal (denominada memória lógica), consiste na repetição de duas histórias que são contadas ao indivíduo, envolvendo a capacidade de retenção da memória imediata e tardia. Na sua forma não-verbal (denominada reprodução visual), são mostrados ao paciente quatro cartões com figuras geométricas, que ele reproduz, avaliando-se, assim, a memória visual imediata e tardia¹⁰.

Teste de fluência verbal

O teste de fluência verbal (categoria fonêmica e semântica) avalia a capacidade para a produção de palavras, sob condições dirigidas, no limite de tempo. Nestas tarefas, pode-se detectar o grau de alterações tanto de fluência verbal literal, em que se solicita ao sujeito que diga o máximo de palavras que comecem com uma determinada letra, ou de fluência categorial, em que o examinando deverá dizer o maior número de animais, por exemplo¹¹. Estas tarefas são sensíveis para avaliação das funções do lobo frontal, mas a produção linguística e o vocabulário também podem ser analisados.

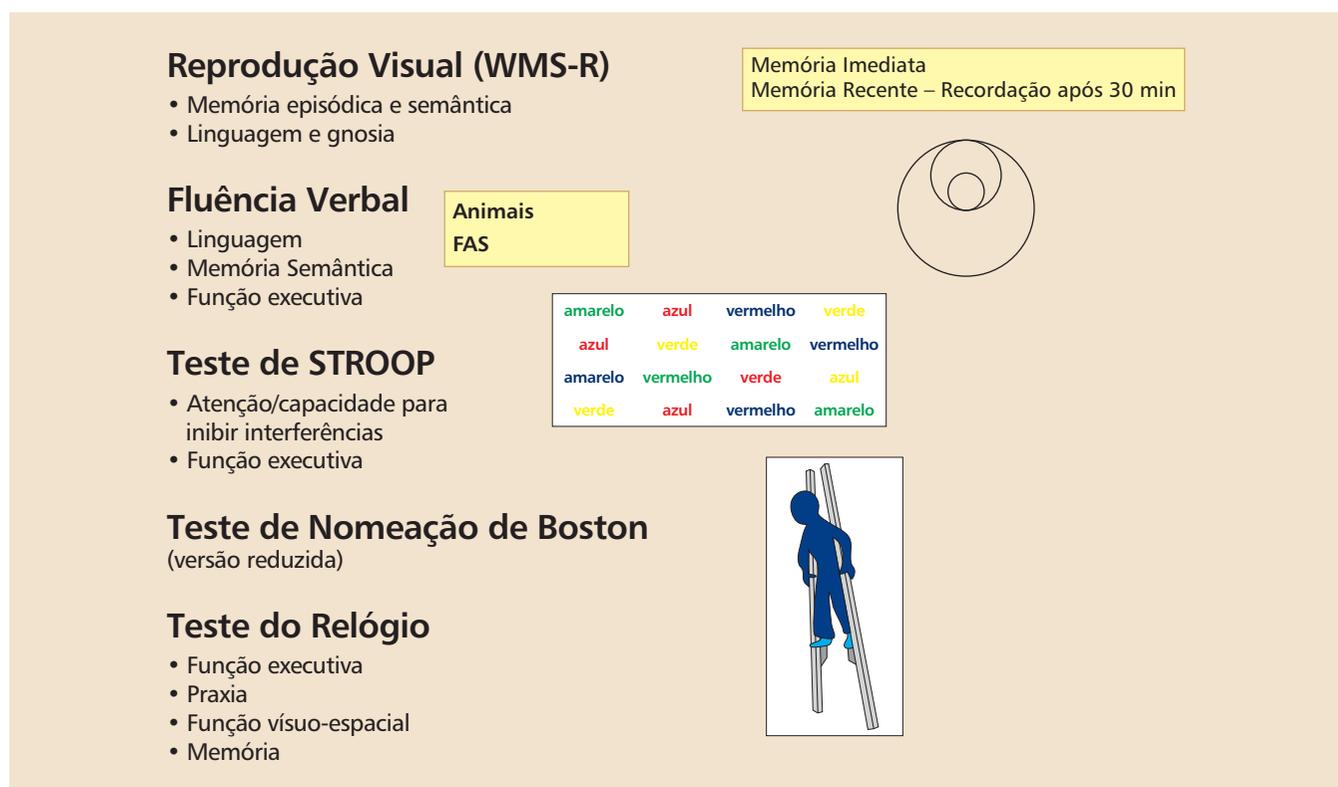


Figura 2
Modelo de protocolo

Teste de Stroop

O *Stroop test*¹² envolve atenção seletiva e a capacidade de inibir interferências diante de estímulos competitivos, ou seja, após dois treinos com cartões com estímulos simplificados, no terceiro cartão o sujeito deverá inibir o que está escrito e falar a cor em que está pintada a palavra, sendo que a palavra vermelho pode estar escrito em verde, então solicita-se ao sujeito que diga verde (inibindo a leitura da palavra vermelho). Esta tarefa também avalia a função executiva (lobo frontal).

Nomeação de objetos por confronto visual

Para apurar a habilidade de nomear figuras, apresentadas uma a uma, espontaneamente ou com auxílio de pistas visuais e/ou fonêmicas, utiliza-se o Teste de Nomeação de Boston. Registra-se a ocorrência de parafasias, perseverações, paragnosias visuais, entre outros tipos de erros ou manifestações patológicas da linguagem. No protocolo apresentado, optou-se pela versão reduzida contando com 15 figuras (previamente estabelecidas) das 60 originais, seguindo a versão apresentada para o português da bateria neuropsicológica CERAD^{13,14}.

Praxia construtiva

Para a avaliação da praxia construtiva, podemos solicitar a cópia de desenhos geométricos, que engloba a organização visual-espacial, a capacidade práxica e visual-motora, o planejamento e as estratégias de resolução de problemas. No protocolo em questão, utiliza-se os pentágonos sobrepostos, do protocolo do MEEM.

Desenho do relógio

O teste do desenho do relógio é extremamente rápido de ser aplicado (dois minutos) e pode traduzir o padrão de funcionamento frontal e temporoparietal. As disfunções executivas podem preceder os distúrbios de memória nas demências. Pede-se que o paciente desenhe o mostrador de um relógio com os ponteiros indicando uma determinada hora.

PSICOLOGIA

Por que identificar disfunções cognitivas precocemente?

O comprometimento do cérebro pela hipertensão arterial, como manifestação da lesão de órgãos-alvo, recebia, até há alguns anos, a denominação de AVC (acidente vascular cerebral). Na realidade, a denominação doença cerebrovascular é mais abrangente, englobando outras apresentações clínicas e fisiopatológicas – não somente os eventos isquêmicos secundários à hipertensão arterial –, como os processos ateroscleróticos e embólicos, as disfunções cognitivas e as manifestações de demência.

O'Brien e colaboradores¹⁵ propuseram o uso do termo comprometimento cognitivo vascular, sendo este caracterizado por um perfil cognitivo específico que envolve a memória preservada no início e prejuízos no funcionamento atencional e executivo. Atualmente, tem-se preferência pela utilização do termo comprometimento cognitivo vascular para retratar um conceito dimensional que abrange todas as formas e níveis de gravidade de comprometimento cognitivo devido a doença cerebrovascular desde as apresentações mais leves até a demência¹⁶.

Em um estudo realizado pela equipe no Ambulatório Multi-HAS do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, foram avaliados 50 pacientes hipertensos graves ainda sem tratamento farmacológico e acompanhamento clínico (PA não-controlada sistólica: 170 ± 23 e diastólica: 104 ± 15 mmHg), com menos de 60 anos (média de idade: 44,4 anos) e com escores normais no MEEM. O estudo mostrou que 52% destes pacientes apresentavam déficits de funções de memória, avaliada conforme o protocolo acima, e 80%, déficits de funções executivas.

Em um grupo similar (36 pacientes com menos de 60 anos de idade – média de idade de 51,2 anos –, com hipertensão de difícil controle e tratados com ao menos três fármacos anti-hipertensivos), avaliado com o mesmo protocolo no INCOR – SP e supervisionado pela mesma equipe, evidenciou-se que 94% apresentavam MEEM normal. No entanto, 30% destes pacientes já mostravam déficits de funções de memória e 80%, déficits de funções executivas.

A maioria dos pacientes, nos dois grupos avaliados, apresentou um pior desempenho em tarefas de atenção e funções executivas, isto é, revelaram prejuízos, principalmente, nas funções associadas às regiões pré-frontais cerebrais. Esses prejuízos só foram identificados pela avaliação neuropsicológica complementar, tendo em vista que a maioria do grupo apresentava escores normais no MEEM. Embora não se possa determinar a especificidade e sensibilidade do MEEM em uma amostra pequena, pode-se afirmar que neste grupo de pacientes ele não foi capaz de identificar déficits precocemente, o que poderia passar despercebido em um rastreamento de rotina clínica que não englobasse uma avaliação posterior mais detalhada.

Hipertensão versus AVC e doenças cardiovasculares

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o segundo fator de risco mais associado com AVC¹⁷. A prevalência de HAS aumenta com a idade e é mais comum em indivíduos da raça negra e em mulheres acima de 55 anos¹⁸. A redução da pressão arterial é benéfica em qualquer idade, inclusive em idosos (*PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2002*)¹⁹. O tratamento da HAS reduz o risco de AVC e a mortalidade em indivíduos acima de 80 anos. Ocorre 30% de redução de risco de AVC fatal e não-fatal nos pacientes com tratamento adequado da pressão arterial²⁰.

A redução da pressão arterial sistólica (PAS) é mais associada com redução de risco de AVC e doenças cardiovasculares do que a redução da pressão arterial diastólica. Estudos demonstram que PAS é um importante fator de risco para AVC em idosos, sendo que a redução da PAS em pacientes acima de 80 anos reduz o risco de AVC (*SHEP COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 1991*)²¹.

Estimativas americanas demonstram que mais de um terço dos indivíduos que recebem tratamento anti-hipertensivo não possui controle adequado da pressão arterial²². O uso de medicações que interferem na pressão arterial, como anti-inflamatórios, principalmente em idosos que apresentam maior prevalência de artrite, está associado com descontrole dos níveis tensionais²². Outras substâncias que interferem na pressão arterial, como glicocorticoides, álcool, antidepressivos, descongestionantes e estimulantes como cocaína e anfetamina, devem ser avaliados pelos médicos²².

A manutenção de níveis tensionais normais reduz a mortalidade e morbidade cardiovascular²³. Diuréticos, alfa-bloqueadores, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), agentes bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), todos são efetivos em reduzir a pressão arterial e a mortalidade cardiovascular (*BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS, 2003*)²⁴. Diuréticos são mais efetivos, especialmente em afroamericanos²⁵. Alguns estudos demonstram a superioridade de inibidores da ECA e BRA em reverter a disfunção endotelial associada à HAS²⁶.

O controle da HAS é benéfico na redução de complicações cardiovasculares, porém muitos pacientes ainda mantêm um controle inadequado dos níveis tensionais. Geralmente há necessidade de introdução de mais de um fármaco anti-hipertensivo, sendo os inibidores da enzima conversora de angiotensina os fármacos de escolha²⁷. Alguns estudos demonstram a superioridade da associação de perindopril/indapamida na prevenção de desfechos cardiovasculares. A associação reduz dano em órgão-alvo, reduz pressão arterial e mortalidade e morbidade cardiovascular²⁸. A escolha do anti-hipertensivo deve considerar outras comorbidades associadas, como bradicardia, doença arterial coronariana e doença renal¹⁷.

A HAS é a principal causa de degeneração fibrinoide e lipohialinose, que ocasiona infartos cerebrais lacunares. Infartos lacunares são caracterizados por serem menores que 20 mm¹⁷. A mesma ateropatia que ocasiona AVC isquêmico lacunar também causa AVC hemorrágico na mesma localização das arteríolas penetrantes em núcleos da base, cápsula interna, tálamo e tronco cerebral¹⁷. No *Harvard Stroke Registry*, 75% dos pacientes com diagnóstico de AVC lacunar apresentavam HAS²⁹. Em estudo pos-mortem, 64% dos pacientes com AVC lacunar tinham HAS³⁰.

Hipertensão versus declínio cognitivo e demências

O desenvolvimento da demência no paciente com doença cerebrovascular ocorre com o aumento da idade³¹, sendo demonstrado previamente que a doença lacunar apresenta um papel importante no desenvolvimento do declínio cognitivo³². Os fatores de risco vasculares podem estar envolvidos ou mesmo promover as mudanças neuropatológicas que ocorrem na Demência de Alzheimer³³. Alguns estudos demonstram a associação do alelo da APOE 4 com demência em indivíduos sem AVC³⁴. Rastas³⁵ demonstrou uma prevalência de demência em pacientes com e sem AVC de, respectivamente 75, 7% e 49,6%. O melhor entendimento do mecanismo de prejuízo cognitivo nos pacientes com infartos lacunares sem manifestação clínica de AVC poderá contribuir para o diagnóstico precoce de declínio cognitivo leve nos pacientes com fatores de risco vascular. Os mecanismos que envolvem a relação entre AVC e demência podem ser múltiplos, sendo que o AVC pode ser a principal causa de demência³⁶.

Estudos atuais vêm apontando ligação entre aumento da PA e a presença de declínio cognitivo na ausência de AVC³⁷⁻³⁹, e outro estudo aponta uma pior performance em testes neuropsicológicos que avaliam funções como memória, atenção, orientação e funções executivas em indivíduos hipertensos⁴⁰. Estimativas demonstram que demência ocorre em 33 milhões de pessoas mundialmente, sendo que a prevalência de demência poderá atingir 81,1 milhões de pessoas em 2040. Medidas de prevenção são necessárias, sendo o controle dos níveis tensionais um importante fator preventivo⁴¹. No estudo COGNIPRESS a prevalência de declínio cognitivo nos pacientes hipertensos com mais de 60 anos de idade foi 12,3%²³. O estudo PROGRESS demonstrou que o tratamento com perindopril e indapamida estava associado com redução de declínio cognitivo quando comparado com placebo (razão de risco 19%, $p = 0,01$). Os antagonistas de cálcio, bloqueadores dos receptores de angiotensina II e inibidores da ECA apresentam vantagens sobre as outras classes na prevenção de demência e declínio cognitivo⁴².

Sabe-se da relação entre HAS e declínio cognitivo e da relação entre HAS e lesões de substância branca, mas pouco se fala sobre o fato de o declínio cognitivo em indivíduos não-idosos poder ser nomeado como fator de risco para o

desenvolvimento de um AVC ou de um quadro demencial, até mesmo porque este normalmente não é identificado precocemente (enquanto é leve/sutil), e sim quando o déficit é visível e facilmente mensurado. Pouco se fala, também, sobre a importância de intervenções efetivas para a elaboração de estratégias preventivas que possam retardar e/ou melhorar a evolução do paciente, ou até mesmo prevenir a instalação da doença. A expressão cérebro de risco se aplica bem a indivíduos jovens, hipertensos e com déficit cognitivo, desde que sejamos capazes de identificá-los precocemente.

Conclusão

As evidências mostram uma possível relação entre aumento da PA e desenvolvimento de comprometimento cognitivo. No entanto, esta relação é algo que está longe de ser totalmente esclarecida^{43,44}. A grande variedade de métodos empregada nos estudos clínicos pode ser um dos fatores determinantes para as diferenças observadas nos resultados. Outro aspecto que merece atenção são as variáveis de controle empregadas. Muitos trabalhos não abordaram questões como obesidade, diabetes mellitus, adequado controle da PA com anti-hipertensivos, tabagismo, etilismo e etnia, entre outros, os quais também podem exercer influência sobre essa complexa associação.

O conhecimento mais amplo dos fatores de risco relacionados ao comprometimento cognitivo torna-se necessário, tendo em vista o crescimento da população idosa exposta, com maior frequência, às doenças crônico-degenerativas. De fato, a hipertensão arterial sistêmica quando não controlada se torna o principal fator de risco para desenvolvimento de doença ateromatosa sistêmica em consequência das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. A melhor compreensão dos efeitos do aumento da PA sobre o funcionamento cognitivo é um passo importante para prevenção de doenças vasculares e manutenção da qualidade de vida da população.

Para identificação precoce de déficits cognitivos, parece-nos que a avaliação neuropsicológica é o "padrão-ouro", apresentando um papel crítico na identificação de declínio cognitivo e na contribuição para o diagnóstico diferencial.

Sugere-se, desta forma, que na avaliação neuropsicológica inicial sejam utilizadas provas simples e de administração rápida que possibilitem a obtenção de um panorama global do funcionamento cognitivo do paciente, como o MEEM e uma anamnese voltada para questões cognitivas. No entanto, em um período próximo à primeira consulta, deve ser realizada uma avaliação mais específica e detalhada das diferentes funções corticais superiores, com a possibilidade de se estabelecer um perfil neuropsicológico mais fidedigno, identificando quais funções estão alteradas, o grau de comprometimento e o nível de interferência nas atividades de vida diária (AVD's).

Com os resultados obtidos, pode-se organizar, se necessário, um plano de reabilitação neuropsicológica. Destaca-se, aqui,

PSICOLOGIA

a importância destas provas clínicas, tendo em vista que, até o momento, não existem marcadores biológicos específicos para diagnosticar este tipo de deterioração precocemente. Além disso, ressalta-se a importância de promover em relação ao paciente um acompanhamento com equi-

pe multidisciplinar, contando com consultoria de profissionais da nutrição, fisioterapia, educação física, enfermagem e assistência social, além das áreas da psicologia e medicina. Neste sentido, buscamos evidenciar o termo reabilitação em seu mais amplo conceito e uma melhor condição de saúde e bem-estar para o paciente.

Glossário

Demência: é uma síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos e alterações da personalidade/comportamento. O quadro se caracteriza geralmente por ter natureza crônica, sendo de caráter progressivo. Sua evolução interfere nas relações pessoais, sociais e de trabalho do paciente. Dentre as alterações clínicas, destaca-se o comprometimento da memória e ao menos outro distúrbio cognitivo.

Função cognitiva: é composta de múltiplos processos mentais relacionados ao ato de pensar, como atenção, percepção, memória, execução de tarefas, habilidade visual-espacial, praxia, gnosia, reconhecimento, raciocínio, planejamento, julgamento, linguagem e aprendizado.

Funções executivas: funções relacionadas com planejamento de metas, estabelecimento, formação e modificação de estratégias, antecipação, resolução de problemas, interferência, inibição seletiva do comportamento, flexibilidade de pensamento, memória operacional, entre outras habilidades em que os indivíduos podem estabelecer padrões novos de comportamento e pensamento.

Parafasias: quando ocorre a substituição, adição ou omissão de fonemas ou sílabas (parafasia fonêmica); ou ainda substituição de uma palavra por outra que se pareça no campo semântico ou de significado (parafasia semântica).

Paragnosias visuais: dificuldade no reconhecimento visual de estímulos, objetos, figuras, através da percepção sensorial devido a um dano cerebral. A presença deste tipo de agnosia está associada a lesões que envolvem áreas de associações sensoriais do córtex cerebral.

Perseverações: é a tendência de manter um comportamento, um ato ou uma atitude mental que não é mais apropriado à situação em questão. O paciente persevera em determinado ato ou palavra porque não tem capacidade para mudar o padrão de atitude.

Praxia construtiva: capacidade ou habilidade de construir, planejar, estruturar ou combinar objetos, partes de objetos ou alinhamentos de objetos em dois ou três espaços dimensionais. Tarefas como cópias de figuras geométricas simples, complexas, sobrepostas, entre outras, são utilizadas.

Referências

1. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995.
2. Costa DI, Azambuja LS, Portoguez MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. J Pediatr 2004; 80(2 Supl): S111-S116.
3. Nassif SLS, Andrade VM, Santos FH. Avaliação neuropsicológica: um instrumento de investigação das funções cognitivas. In: Nassif SLS, Rosa JT, editor. Cérebro, inteligência e aspectos emocionais na dependência de drogas. São Paulo: Vetor, 2003.
4. Lefèvre BH. Neuropsicologia Infantil. São Paulo: Sarvier, 1989.
5. Camargo CHP, Bolognani SAP, Zuccolo PF. O exame neuropsicológico e os diferentes contextos de aplicação. In: Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, Consenza RM e cols. Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed, 2008.
6. Bernstein JH; Waber DP. Pediatric neuropsychological assessment. In: Feinberg TE, Farah MJ, editors. Behavioural neurology and neuropsychology. New York: McGraw-Hill, 1997.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12(3): 189-198.
8. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arq Neuropsiquiatr 2003; 61: 777-781.
9. Bertolucci PHF. Instrumento para o rastreamento das demências. In: Forlenza OV, Caramelli P, editores. Neuropsiquiatria geriátrica. São Paulo: Ed. Atheneu, 2000.
10. Wechsler D. Manual for The Wechsler Memory Scale-Revised. New York: The Psychological Corporation, 1987.
11. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford Univ Press, 1998.

12. Trenerry MR, Crosson B, Deboe J, Leber WR. Stroop Neuropsychological Screening Test Psychological Assessment. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1989.
13. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G *et al.* The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39(9):1159–1165.
14. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto J, Ramos LR, Brucki SMD. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev Psiq Clin* 1998; 25(2): 80–83.
15. O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L *et al.* Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2(2): 89–98.
16. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Pract Neurol* 2008; 8(1): 26–38.
17. Caplan LR. Caplan's stroke: a clinical approach. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. p. 583–585.
18. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275(20): 1571–1576.
19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, 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(9349): 1903–1913.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. HYVET Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887–1898.
21. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265(24): 3255–3264.
22. Basile JN, Bloch MJ. Identifying and managing factors that interfere with or worsen blood pressure control. *Postgrad Med* 2010 Mar; 122(2): 35–48.
23. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr Med Res Opin* 2008 Dec; 24(12): 3331–3339.
24. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395): 1527–1535.
25. Hall WD, Kong W. Hypertension in blacks: nonpharmacologic and pharmacologic therapy. In: Saunders E, editor. *Cardiovascular disease in blacks*. Philadelphia: FA Davis, 1991. p. 157–169.
26. Rajagopalan S, Harrison D. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend? *Circulation* 1996; 94(3): 240–243.
27. Ogilvie RJ, Anand S, Roy P, De Souza S, Peach Investigators. Perindopril for control of blood pressure in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors: an open-label, observational, multicentre, general practice-based study. *Clin Drug Investig* 2008; 28(11): 673–686.
28. Mourad JJ, Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2009 Sep; 25(9): 2271–2280.
29. Mohr JP, Caplan LR, Melski J, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28(8): 754–762.
30. Tuszynski MH, Petito CK, Levy DB. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke* 1989; 20(8): 990–999.
31. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21(2): 321–330.
32. Roman G, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1(7): 426–436.
33. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA* 1997; 277(10): 813–817.
34. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Basun H, Corder EH, Winblad B *et al.* Incidence of dementia in relation to stroke and the apolipoprotein E epsilon4 allele in the very old. Findings from a population-based longitudinal study. *Stroke* 2000; 31(1): 53–60.
35. Rastas S, Verkkoniemi A, Polvikoski T, Juva K, Niinistö L, Mattila K *et al.* Study of people aged 85 and older: atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based. *Stroke* 2007; 38(5): 1454–1460.
36. Liebetrau M, Steen B, Skoog I. Stroke in 85-year-olds: prevalence, incidence, risk factors, and relation to mortality and dementia. *Stroke* 2003; 34(11): 2617–2622.
37. Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Clinical correlates of low blood pressure in very old people: the importance of cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(6): 701–705.
38. Stump TE, Callahan CM, Hendrie HC. Cognitive impairment and mortality in older primary care patients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(7): 934–940.
39. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study. *Stroke* 2002; 33(1): 26–30.
40. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999; 56(8): 991–996.
41. Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2008 Mar; 28(3): 366–375.
42. Abasova LI, Babaev AM, Shiraliev RK. Prevention and correction of cognitive disorders in arterial hypertension. *Kardiologiia* 2009; 49(11): 51–55.
43. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4(8): 487–499.
44. Birns J, Markus H, Kalra L. Blood pressure reduction for vascular risk: is there a price to be paid? *Stroke* 2005; 36(6): 1308–1313.

ARTIGO DE REVISÃO

Hipertrofia de ventrículo esquerdo – uma visão global

Left ventricular hypertrophy – a global vision

Juraci Aparecida Rocha

Pós-Graduada do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da USP, Cardiologista, Preceptora do Serviço de Emergência da Faculdade do ABC, São Paulo

Silvia Beatriz C. de Souza

Fisioterapeuta, Pós-Graduada do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da USP

Magda Maya Atala

Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da USP, Médica Assistente da Cardiologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP

Maria Angela Casas Coelho

Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da USP, Médica Cardiologista

Fernanda M. Consolim-Colombo

Médica Assistente da Unidade de Hipertensão, InCor – Hospital das Clínicas de São Paulo, Professora Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP

Resumo

Alterações na estrutura e na função do coração são frequentemente observadas na evolução clínica de pacientes com hipertensão arterial. Vários estudos epidemiológicos e clínicos realizados nas últimas décadas detectaram que a prevalência do aumento da massa do ventrículo esquerdo, ou hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), é pequena na população geral, mas atinge em média 40% na população de hipertensos (variando de 20% a 90%, dependendo da severidade e duração do estado de hipertensão dos pacientes analisados)¹⁻³. A HVE foi inicialmente considerada um mecanismo de compensação para o aumento de pós-carga imposto ao coração. Entretanto, após dados obtidos do Estudo de Framingham, ficou evidente que a presença de HVE significa uma alteração patológica do coração. A presença de HVE aumenta significativamente o risco de eventos cardíacos, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita, bem como se associa a um maior risco de insuficiência renal e acidente vascular cerebral. Utilizando modernas tecnologias de pesquisa básica, e a possibilidade de avaliar a função cardíaca *in vivo*, estamos começando a entender os componentes associados ao desenvolvimento da HVE. Tornou-se evidente que fatores humorais (como catecolaminas, insulina, angiotensina II, fator de crescimento, dentre outros) e a carga genética têm importante papel na indução da HVE dependente da HAS⁴⁻⁶. A abordagem terapêutica da HAS e de fatores de risco relacionados, além da redução dos níveis pressóricos, também pode ser eficaz na regressão das alterações cardíacas em significativa parcela dos hipertensos. No presente texto faremos uma revisão dos aspectos descritos acima.

Palavras-chave

Hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo, pressão arterial, lesão de órgãos-alvo, tratamento.

Abstract

Changes on structure and function of the heart are frequently detected in patients with arterial hypertension. Epidemiological and clinical studies conducted in recent decades have found that the prevalence of increased left ventricular mass (left ventricular hypertrophy, LVH) is small in the general population, but reaches 40% in the hypertensive population (ranging from 20% to 90% according to severity and duration of the status of hypertension). LVH was initially regarded as a compensatory mechanism in response to the increased afterload imposed to the heart. However, after Framingham studies, it has become evident that the presence of LVH means a pathologic change of the heart. The presence of LVH significantly increases the risk of cardiac events such as myocardial infarction, congestive heart failure and sudden death and is associated with an increased risk of renal failure and stroke. With modern technologies in basic research and the ability to get information about heart function *in vivo*, we are beginning to understand the components associated with the development of LVH. Humoral factors and the genetic background have an important role in the development of LVH-dependent hypertension. The therapeutic approach of hypertension and related risk factors may have a positive impact in decreasing cardiac abnormalities, beyond the reduction of blood pressure levels, in a significant number of hypertensive patients. In this review we will discuss these topics.

Key words

Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, treatment, blood pressure, target organ damage.

Endereço para correspondência:

Unidade de Hipertensão do InCor, FMUSP – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5084 / Fax: (11) 3069-5048 – E-mail: hipfernanda@incor.usp.br



Alteração estrutural do coração

A hipertrofia ventricular define alterações na estrutura e na forma do ventrículo esquerdo (remodelação e/ou aumento da massa) e está frequentemente relacionada ao estado de sobrecarga pressórica e/ou de volume imposta cronicamente ao coração. O aumento no estresse parietal associado à ativação de mecanismos adaptativos neuro-humorais e fatores genéticos leva a hipertrofia dos cardiomiócitos, proliferação do estroma conjuntivo (aumento de deposição de colágeno extracelular) e rarefação da microcirculação coronariana. Desta forma, a HVE não representa somente uma alteração morfológica, uma vez que se associa a distúrbios na contratilidade, na perfusão e na eletrofisiologia miocárdica⁴⁻⁹.

Métodos de investigação da HVE

Na prática clínica, diferentes métodos podem ser utilizados para detectar a presença de HVE: radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, tomografia de tórax e ressonância magnética do coração. Existem diferenças quanto a acurácia, sensibilidade e especificidade do diagnóstico para cada método, bem como no valor preditivo para eventos cardiovasculares adversos.

A **radiografia de tórax** tem baixa sensibilidade e especificidade, pois somente a HVE não gera alteração, no diâmetro do coração, suficiente para ser detectada na radiografia: na projeção frontal pode-se eventualmente demonstrar um abaulamento do ventrículo esquerdo e de seu ápice. Quando o ventrículo esquerdo encontra-se dilatado é possível evidenciar essa dilatação por causa do aumento do índice cardiotorácico ($> 0,5$) na projeção PA. A radiografia de tórax, nas projeções lateral e oblíqua anterior esquerda, também pode auxiliar na avaliação do aumento ventricular esquerdo⁹.

O **eletrocardiograma** detecta alterações na voltagem e duração do QRS e na morfologia do segmento ST e onda T, que servem como critérios no diagnóstico de sobrecarga/ hipertrofia do VE. Na literatura existem vários índices que sugerem a presença de hipertrofia de VE no ECG¹⁰:

- critério de voltagem de Cornell ($Sv_3 + RaVL \geq 2,8$ mV para mulheres e $\geq 2,0$ mV para homens),
- critério de voltagem e duração de Cornell (**voltagem de Cornell x duração do QRS** > 2436 mv),
- índice de Sokolow-Lyon ($Sv_1 + Rv_5$ ou $Sv_1 + Rv_6 > 3,5$ mV, $RaVL > 1,1$ mV),
- sistema de escore de Romhilt-Estes (pontuação de diferentes variáveis no ECG) $Sv_1/v_2 \geq 3,0$ mV, $Rv_5/v_6 \geq 3,0$ mV; presença de qualquer onda R ou S $\geq 2,2$ mV; anormalidades no segmento ST-T com ou sem uso de digitálicos; desvio do eixo para esquerda; deflexão intrinsecoide em $V_5/V_6 \geq 50$ msec; força terminal da onda P em $V_1 > 4$ mV-msec. Após somarem-se as pontuações, se o resultado for 4 pontos tem-se provável diagnóstico de HVE, se for 5 ou mais pontos é feito diagnóstico de HVE.

A morfologia do segmento ST e onda T variam muito em pacientes com HVE. Pode apresentar-se normal, elevada, ou pode ocorrer uma depressão no segmento ST seguida por uma inversão da onda T, com direção oposta ao complexo QRS, aumentando, assim, o ângulo QRS/T (padrão *strain*). Como o vetor da onda T segue em direção oposta ao ventrículo esquerdo (área comprometida), segue para a direita, levando ao aparecimento da onda T negativa em V5, V6, D1 e AvL e positiva em V1, V2 e AvR. Acredita-se que o padrão *strain* esteja relacionado a isquemia miocárdica, particularmente na região subendocárdica, sendo portanto considerado um marcador de doença cardíaca¹¹.

Uma das limitações do ECG é sua baixa capacidade de detectar HVE leve ou moderada¹⁰. Há estreita correlação entre níveis mais elevados de pressão arterial com alterações mais evidentes de HVE no ECG. Comparando a acurácia dos critérios eletrocardiográficos, relata-se sensibilidade de 10%–33% para os índices de Sokolow-Lyon e Romhilt-Estes, e de 35%–50% para os índices de Cornell e Novacode. Entretanto, a presença de HVE no ECG, detectada por qualquer um dos critérios, tem uma elevada especificidade (85% a 95%). Outros critérios eletrocardiográficos descritos mais recentemente podem aumentar a sensibilidade no diagnóstico de HVE^{12,13}. O **ecocardiograma** é de fácil realização, não-invasivo e amplamente utilizado para o diagnóstico de HVE⁵⁻⁸. Diferentes fórmulas geométricas são usadas para calcular a massa do ventrículo esquerdo considerando três parâmetros estruturais: a espessura do septo ventricular e da parede posterior e o diâmetro interno da cavidade ventricular esquerda no final da diástole¹⁴⁻¹⁶.

Os valores da massa devem ser indexados pela superfície corpórea ou pela altura (em caso de obesidade, IMC > 25), uma vez que se pode subestimar a massa ventricular real. Atualmente são considerados normais valores de massa ventricular esquerda, para mulheres, até 96–99 g/m² e até 116–124 g/m² para homens¹⁶. O modo-M do ecocardiograma tem alta acurácia (90%), sensibilidade (100%) e especificidade (86%), quando comparado com a análise de corações em autópsia¹⁵. Outros parâmetros, como tamanho do átrio esquerdo, podem ser avaliados e analisados em relação às características clínicas dos pacientes hipertensos e à massa do VE¹⁷.

A espessura relativa da parede do VE (ERP, calculada com a equação abaixo) e sua relação com a massa ventricular esquerda definem os padrões geométricos do ventrículo esquerdo^{12,15}.

$$ERP = 2 \times PP/Ved$$

(onde PP = parede posterior do VE e
Ved = diâmetro diastólico do VE)

Os padrões geométricos detectados pelo ecocardiograma são: remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica. A diferença entre esses padrões parece estar relacionada às muitas maneiras de ativação no crescimento dos miócitos, intimamente relacionado à variação na expressão gênica de cada indivíduo^{6,8}. Existem também



ARTIGO DE REVISÃO

diferenças quanto à relação hemodinâmica e implicações prognósticas entre os padrões geométricos. Na hipertrofia concêntrica, observa-se aumento da espessura da parede e da massa do ventrículo esquerdo, com manutenção ou redução da cavidade ventricular. Em resposta à sobrecarga de pressão e ao aumento do estresse sistólico na parede do VE, ocorre a adição de sarcômeros em paralelo, levando a um aumento na espessura dos miócitos, a qual se reflete em aumento na espessura da parede ventricular na tentativa de normalização do estresse. Esse tipo de remodelamento é o mais frequentemente diagnosticado na hipertensão arterial e está associado a altas taxas de desfechos cardiovasculares. Em alguns pacientes hipertensos, ocorre aumento na espessura da parede do VE com redução na cavidade ventricular sem, contudo, ocorrer um aumento de sua massa. Esse padrão também é chamado de remodelamento concêntrico. Quando se detecta aumento da massa do VE associado ao aumento no volume ventricular diastólico, sem que ocorra um aumento da espessura relativa do VE, denomina-se padrão de hipertrofia excêntrica. Há nesse caso uma sobrecarga de volume associada, que impõe um aumento no estresse diastólico na parede do VE, induzindo ao alongamento dos miócitos pela replicação em série dos sarcômeros^{5,6,8}.

A **ressonância nuclear magnética** do coração (RNM) tem sido utilizada mais recentemente como método de acesso à massa de ventrículo esquerdo. Apresenta alta acurácia em detectar pequenos graus de HVE¹⁸. Porém, as limitações desse método (tempo de duração do exame, presença de claustrofobia em cerca de 3% a 5% na população submetida ao exame, contraindicação em pacientes com cliques em aneurismas cerebrais e marca-passos, e principalmente, seu custo atual) não permitem que seja considerado um exame de primeira escolha para diagnosticar HVE. Com relação aos valores de RNM, os valores sugeridos para normalidade são $\leq 62 \text{ g/m}^2$ e $\leq 53 \text{ g/m}^2$, para homens e mulheres respectivamente.

Prevalência de HVE na população geral e em pacientes hipertensos

Dados publicados nos estudos de Framingham demonstraram que somente 1% dos indivíduos estudados apresentava HVE ao ECG, enquanto com uso de ecocardiograma foi possível detectar a presença de HVE em 16% de homens e 21% das mulheres^{19,20}. A prevalência de HVE na população de hipertensos varia, nos estudos, de 23% a 48%, em comparação com normotensos, cuja prevalência é de 0 a 10%^{21,22}. A prevalência da HVE varia com a severidade da HAS, atingindo menos de 20% em HAS leve a quase 100% em HAS severa ou complicada²³.

Uma vez determinada a HVE por qualquer método, a sua prevalência aumenta progressivamente com a idade: na po-

pulação em geral cresce de 8% antes dos 30 anos para 33% após os 70 anos em homens; nas mulheres, com o avanço da idade, a prevalência cresce de 5% para 49%¹⁹.

Com relação à etnia, os dados epidemiológicos demonstraram um elevado risco de HVE em hipertensos africanos e seus descendentes americanos. Em um dos estudos verificou-se um aumento de cerca de quatro vezes na incidência de HVE em negros comparados com os brancos²⁴. Os fatores dietéticos também influenciam no desenvolvimento de HVE em pacientes hipertensos. Evidências indicam que a ingestão de sal favorece o aparecimento de HVE, embora seu mecanismo de ação ainda não esteja bem esclarecido²⁵.

HVE como fator de risco de eventos cardiovasculares

A HVE é um importante marcador independente de risco de eventos cardiovasculares, mais fortemente relacionado ao prognóstico que outros fatores clássicos, como hipertensão arterial e dislipidemia^{1,6}. A HVE é considerada por alguns autores como “doença pré-clínica”, com a mesma posição que a aterosclerose coronariana e a microalbuminúria²⁶.

A resposta de hipertrofia ventricular à sobrecarga pressórica poderia ser compensatória e protetora até certo ponto, sendo que após esse “limite” a HVE impõe um risco para eventos cardiovasculares. Porém, não existem com clareza indicações de quando a hipertrofia “compensatória” para e surge a hipertrofia “patológica”. Estudos iniciais²⁷ sugeriram que o crescimento do coração pode ser considerado harmonioso até o peso de 250 g.

O encontro de HVE no ECG é um achado particularmente preocupante, aumentando em 5–7 vezes²⁸ (podendo chegar a 9 vezes²⁹) o risco de eventos cardiovasculares, como doença coronariana, AVC e ICC, quando se compara com a população sem HVE. Esse achado associa-se fortemente à incidência de morte em cinco anos (especialmente súbita, como resultado de fibrilação ventricular), ao redor de 35% nos homens e 20% nas mulheres³⁰. A incidência de eventos cardiovasculares em dez anos de seguimento encontra-se ao redor de 29% em homens e 26% em mulheres³¹.

A detecção da HVE pelo ecocardiograma também impõe um pior prognóstico, ainda que com menor intensidade que o ECG²⁰. No sexo masculino a incidência de eventos cardiovasculares aumentou de 4,7% (naqueles com massa de VE menor que 90 g/m) para 12,2% em indivíduos com massa de VE maior ou igual a 140 g/m; em mulheres estes valores corresponderam a 4,1% e 16,1% respectivamente. O ajuste da mortalidade por qualquer causa com a idade, nos indivíduos com HVE, mostrou um aumento de duas vezes para o sexo masculino e quase três vezes para as mulheres²⁰. Vários trabalhos relatam que existe uma relação contínua entre o aumento de massa ventricular esquerda e a morbi-mortalidade cardiovascular, ou seja, alterações na geometria e na massa do VE, mesmo que discretas, têm valor preditivo para desfechos cardiovasculares^{23,30}.



Além disso, diferentes padrões de remodelamento cardíaco apresentam riscos cardiovasculares diferenciados²⁵. Estudos recentes mostram que tanto o índice de massa de VE quanto a espessura relativa de VE são preditores de mortalidade, entretanto os dados que relacionam espessura relativa da parede de VE com pior prognóstico são mais robustos³². Com base em dados ecocardiográficos de 35.602 indivíduos, descreveu-se anormalidade geométrica de VE em 46% deles, sendo 35% com remodelamento concêntrico e 11% com HVE concêntrica e excêntrica³³. No estudo, verificou-se que pacientes com remodelamento concêntrico e HVE apresentavam risco relativo consideravelmente mais elevado para mortalidade global, em comparação com indivíduos com geometria de VE normal. Os mecanismos fisiopatológicos que explicam o aumento da mortalidade global associado ao remodelamento concêntrico foram pouco estudados, entretanto devem ser incluídas como causas em potencial a tensão arterial elevada, reserva de fluxo coronariano reduzida, os componentes neuroendócrinos elevados e fatores de crescimento anormais³³⁻³⁶.

HVE: mecanismos não-relacionados à sobrecarga de pressão

O coeficiente de relação entre pressão arterial e HVE raramente é maior que 0,5-0,6, o que implica que apenas 25%-30% das alterações da HVE são associadas à sobrecarga pressórica. Um número importante de fatores determina o desenvolvimento da HVE, incluindo a duração e a intensidade da sobrecarga de pressão sistólica, catecolaminas e sistema nervoso simpático, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), insulina, massa corpórea, e fatores genéticos, dentre outros.

Catecolaminas / sistema nervoso simpático

Dados procedentes de estudos experimentais e de humanos deram suporte ao conceito de que influências do sistema nervoso simpático têm papel importante no desenvolvimento da HVE. Em indivíduos hipertensos é possível detectar aumento da atividade simpática de forma proporcional ao aumento da massa do ventrículo esquerdo. Porém, a relação causa/efeito da atividade simpática ainda é controversa. Acredita-se que mecanismos de controle reflexo da pressão arterial alterados possam estar relacionados à essa constatação, incluindo menor sensibilidade do barorreflexo e do reflexo cardiopulmonar.

A alteração no controle reflexo da PA pode causar aumento da atividade simpática e levar a maior variabilidade da pressão arterial nos pacientes hipertensos. Podemos observar que a relação entre a sobrecarga mecânica imposta ao coração e a massa do VE é mais evidente quando se utilizam os dados obtidos com a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) do que com os valores de PA aferidos no consultório³. Além da média das 24h, a variabilidade da PA também

e comportamento da queda de pressão no período do sono apresentam correlação com HVE³⁷. Esses achados se devem provavelmente à inclusão, na MAPA, de medidas de PA registradas durante situações diárias que determinam maior ativação simpática, em situações de maior reatividade cardiovascular. Além disso, a falta do “descenso noturno” pode estar associada a uma menor diminuição da atividade simpática nessa fase, devido a uma alteração no controle reflexo cardiovascular, que caracteristicamente ocorre na HAS.

Angiotensina II (Ang II)

Estudos *in vitro* demonstraram que a Ang II pode ter efeitos tróficos por favorecer a síntese de proteínas miocárdicas e de colágeno, que é o outro componente da hipertrofia cardíaca (aumento do tecido conjuntivo)³⁸. Confirmações em humanos foram obtidas com a demonstração de que maiores graus de HVE foram detectados, para os mesmos graus de PA, em pacientes portadores de hipertensão renovascular, condição caracterizada pela estimulação do sistema renina-angiotensina. Além disso, tem-se demonstrado repetidas vezes que os bloqueadores de SRA estão entre as drogas anti-hipertensivas mais efetivas na redução da hipertrofia do VE, mesmo quando se utilizam doses subdepressoras dessa classe³⁹.

Estudos proporcionam evidências conclusivas de que variações genéticas de vários componentes do SRA (angiotensinogênio, renina, ECA e receptores de Ang II) podem afetar o desenvolvimento de HVE em diferentes situações fisiológicas e patológicas^{40,41}. A angiotensina II atua em pelo menos dois receptores conhecidos: AT₁ e AT₂. A atuação no receptor AT₁ promove a maioria dos efeitos agudos do SRAA, incluindo vasoconstrição, geração de espécies reativas de oxigênio, inflamação vascular e remodelamento vascular e cardíaco.

Além de efeitos deletérios na vasculatura (disfunção endotelial, proliferação de células musculares lisas, aterosclerose e hipertrofia vascular) estimula, ainda, receptores nos fibroblastos cardíacos, levando a proliferação e hiper-regulação do fator β de crescimento, do colágeno e fibronectina, resultando em fibrose tecidual. Estudos já demonstraram que a estimulação desses receptores em miócitos cardíacos resulta em HVE^{40,41}.

Insulina

A insulina, apesar de não ter efeitos pressóricos, pode estimular diretamente a síntese de proteínas miocárdicas, ou indiretamente, por meio da ativação do sistema nervoso simpático⁴¹. Recentemente, tem-se demonstrado que, em indivíduos saudáveis, a associação de hiperatividade simpática com resistência à insulina pode levar a hipertrofia ventricular. Esses trabalhos também sugerem que a associação destas alterações com obesidade, diabetes tipo II e hipertensão podem ser responsáveis pelo início e manutenção de complicações renais e cardiovasculares nesses pacientes. A obesidade acompanhada de diabetes tipo II e hipertensão está estreitamente ligada à resistência à insulina e elevação da atividade simpática⁴².



ARTIGO DE REVISÃO

Massa corpórea

Quando se utiliza a superfície corpórea para quantificar a HVE há uma tendência para subestimar a prevalência de HVE em pacientes que são obesos – quanto maior a superfície corpórea, maior deverá ser a massa muscular do coração para atingir o limite de HVE. Isso levou à sugestão de meios alternativos para avaliar HVE, como a utilização de altura isolada ou do índice de massa magra^{20,43,44}. A massa magra é a grande responsável pela variabilidade do crescimento cardíaco em crianças e adolescentes^{45,46} e a altura é o melhor parâmetro que se correlaciona com o “ideal” de massa magra. Em situações como obesidade e anorexia a indexação da massa do VE por altura pode ser utilizada para uma melhor acurácia. Entende-se, portanto, o conceito de que ao invés de se utilizar a noção de obesidade global, identificada pelo índice de massa corporal, a obesidade abdominal, identificada pela relação cintura-estatura ou somente pela circunferência abdominal, é o mais simples e melhor índice de obesidade para avaliar o risco de HVE, principalmente em mulheres (23% em homens e 40% em mulheres), com ótima relação de corte de 0,56^{47,48}.

Normotensos obesos, caracterizados por um estado hiper volêmico, apresentam maior prevalência de HVE. Nesses indivíduos, o aumento da pré-carga seria responsável pelo aumento da espessura da parede ventricular e da dilatação do ventrículo esquerdo. Entretanto, é possível que alterações neuro-humorais observadas em obesos possam contribuir para a HVE⁴⁹⁻⁵¹.

Aspectos genéticos

Os cardiomiócitos adultos são células terminalmente diferenciadas, altamente especializadas, que apresentam pouca ou nenhuma capacidade de proliferar. O número de cardiomiócitos humanos é determinado geneticamente, e no primeiro ano após o nascimento, momento em que a atividade mitótica miocárdica cessa, já foi definido. Portanto, inicialmente, a herança genética é o principal determinante da arquitetura miocárdica. Ao longo da vida, principalmente os fatores hemodinâmicos, mas também os não-hemodinâmicos, passam a determinar a expressão do fenótipo da massa ventricular. Pela falta de capacidade do cardiomiócito de se replicar, o recurso “compensatório” para enfrentar o aumento da carga hemodinâmica é aumentar seu tamanho (hipertrofia). Entretanto, é lícito salientar que a herança genética continua a ter o papel relevante de orquestrar o processo de aumento da síntese de miofibrilas e de conversão fenotípica como resposta celular decorrente da estimulação por fatores hemodinâmicos e não-hemodinâmicos que caracteriza o desenvolvimento da hipertrofia ventricular^{3,6,41,51-53}.

O papel da herança genética como determinante da massa ventricular foi bem demonstrado em estudos de populações de filhos de hipertensos, em gêmeos e indivíduos de diferentes

raças. A massa ventricular esquerda de gêmeos monozigóticos apresenta menor variação ($7 \pm 5 \text{ g/m}^2$) quando comparada com gêmeos dizigóticos ($17 \pm 11 \text{ g/m}^2$), indicando que a magnitude da massa ventricular esquerda é, de fato, ao menos em parte, determinada geneticamente⁵⁴. Estudos de coorte como o HyperGEN estão confirmando essa observação e acrescentando que o controle genético da massa ventricular esquerda pode diferenciar-se, a depender do grupo étnico estudado⁵⁵. Observações recentes sugerem que, em brancos, uma região do cromossomo 7 contém genes pleiotrópicos que contribuem tanto para a variação da espessura da parede de VE quanto para a do IMC⁵⁶. É interessante observar que essa região já tem sido relacionada a estatura e medidas de obesidade em outros estudos⁵⁷.

O componente genético pode atuar, de maneira conceitual, no desenvolvimento de HVE através de três formas principais:

1. através de genes que participam de maneira direta no aumento dos valores de pressão arterial, e dessa forma coparticipam da gênese da HVE;
2. através de genes que atuam na fisiopatogênese da HAS e também no desenvolvimento da HVE por mecanismos independentes da hipertensão arterial *per se*;
3. através de genes que participam da gênese da HVE mas não influenciam o controle da PA⁵⁸.

Em ratos geneticamente hipertensos, a hereditariedade da massa ventricular esquerda foi estimada em 76%. Em estudos com ratos espontaneamente hipertensos, utilizando o método de análise de ligação entre o fenótipo massa VE e diversos marcadores cromossômicos (*genoma wild scan*), foram encontrados 2 *loci* mapeados no cromossomo 1 com traços quantitativos influenciando massa cardíaca. Digno de nota é o fato que um *locus* só influenciou a massa cardíaca, mas não a variabilidade da pressão arterial. Outros estudos também chegaram a conclusões semelhantes, porém identificaram diferentes *loci*. É plausível supor que, em diferentes cepas de animais ou em populações diversas, mecanismos genéticos distintos participem na expressão do fenótipo final hipertrofia ventricular esquerda⁵⁹.

Neste contexto, o sistema renina-angiotensina-aldosterona parece ter a característica de ser um importante sistema de regulação da pressão arterial, mas também de se constituir em uma importante via de estimulação do crescimento celular e fibrose que caracterizam o processo patológico de hipertrofia cardíaca, independentemente de influências hemodinâmicas. Portanto, este é um sistema candidato para se buscar correlação de variantes funcionais genéticas com a expressão do fenótipo massa ventricular⁵³. Shunkert e colaboradores analisaram a presença de HVE através do eletrocardiograma e demonstraram que o polimorfismo do gene da ECA (haplótipo DD) correlacionava-se com critérios



de SVE em homens e sobretudo nos indivíduos com pressão arterial normal. Mais uma vez, a hipótese de que a carga genética pode atuar por mecanismos independentes da carga hemodinâmica é sugerida⁵⁹. Resultados semelhantes foram obtidos por Jeng e colaboradores estudando variantes funcionais do gene do angiotensinogênio (M235T)⁶⁰. Pacientes com o genótipo TT apresentaram índice de massa ventricular maior que o do grupo de pacientes com haplótipo MM e MT (129 +/- 34v 112 +/- 38 and 107 +/- 30g/m², p = 0,002). Entretanto, Shlyakhto e colaboradores avaliaram a hipótese de associação entre variantes genéticas (polimorfismos funcionais) em genes do SRAA e massa ventricular esquerda (HVE) em hipertensos, por meio da ecocardiografia. Os indivíduos foram agrupados quanto ao polimorfismo do gene da ECA (I/D); polimorfismo do gene do receptor AT₁ (A1166C) e polimorfismo do gene do angiotensinogênio (M235T e -6G/A)⁶¹. Diferentemente dos achados acima apresentados, nesta população nenhuma correlação foi encontrada entre os marcadores moleculares relacionados a variantes funcionais do SRAA e a massa ventricular esquerda.

Com relação à atuação em nível celular, está reconhecida a importância do papel da eNOS (óxido nítrico sintetase endotelial) no desenvolvimento do remodelamento e hipertrofia ventricular em pacientes hipertensos. Em dois estudos caso-controle recentes⁶² com cerca de 2.500 pacientes hipertensos com e sem hipertrofia documentada através de ecocardiograma, foi analisado o risco de HVE em três variantes comuns da NOS3 (gene da eNOS): T786C; eNOSa/b e E298D. Os dados desses estudos sustentam que a presença da variante homocigótica E298D em NOS3 é fator de alto risco para o desenvolvimento de HVE em pacientes hipertensos. Além disso, inúmeros estudos em pacientes hipertensos têm documentado a importância do polimorfismo genético envolvido no grau de hipertrofia e na diversidade da estrutura de VE. Destacam-se como objetos desses estudos o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1 e fator de crescimento TGF-β, indutores da hipertrofia dos cardiomiócitos e importantes reguladores da remodelação cardíaca.

Esses resultados conflitantes ilustram o estado atual do conhecimento. Há de se considerar, em futuro próximo, que a identificação de novos marcadores moleculares, a possibilidade de estudos com associação de marcadores em populações maiores e a utilização de critérios mais rigorosos na seleção da amostragem podem minorar as atuais discrepâncias. É também fundamental entender que em populações distintas o peso desses fatores pode variar, bem como a resultante da interação gene e meio ambiente. Por último, a identificação de marcadores genéticos não é o fim do processo do conhecimento. A partir desta etapa inicia-se todo o processo de identificação de diferentes vias de sinalização intracelular (proteômica) que possam determinar o desenvolvimento de HVE. Só aí estaremos aptos a testar uma terapêutica mais racional direcionada ao processo fisiopatológico fundamental e não só ao controle da pressão arterial.

Regressão da HVE: alvo terapêutico

Discute-se no momento a importância de se alcançar a regressão da HVE como marcador de melhora no prognóstico dos pacientes hipertensos^{63,64}.

A redução da pressão arterial é o maior fator relacionado à regressão da HVE. De fato, vários trabalhos demonstraram que o tratamento da HAS com medicamentos que atuam em vários sistemas de controle da pressão arterial pode levar a uma redução significativa da HVE (ex.: simpatolíticos de ação central, diuréticos, inibidores da enzima de conversão, antagonistas do receptor tipo I da angiotensina II, betabloqueadores)⁶⁵⁻⁶⁷. Entretanto, dados recentes ressaltam a importância do bloqueio do sistema renina-angiotensina na regressão da HVE, que poderia ter uma ação, no coração, independente da queda dos níveis pressóricos⁶⁸⁻⁷¹.

A abordagem não-farmacológica é também muito importante nesse aspecto. De fato, foi demonstrado que pacientes hipertensos leves e moderados que permaneceram por cerca de quatro anos em tratamento não-medicamentoso para hipertensão (perda de peso, dieta hipossódica e sem álcool e aumento na atividade física) apresentaram queda de aproximadamente 10 mmHg na pressão arterial, associada a uma significativa redução na massa do VE⁶⁶.

O primeiro estudo a demonstrar claramente uma redução nos eventos cardiovasculares relacionados à regressão da HVE foi o *Framingham Heart Study*³⁰, que acompanhou por um longo período indivíduos normotensos e hipertensos, realizando ECGs seriados. Os hipertensos que apresentaram melhora da HVE ao ECG (diminuição da voltagem do QRS) estiveram sob menor risco de eventos cardiovasculares que aqueles sem mudança ao ECG (homens: odds ratio 0,46; 95% IC, 0,26-0,84; mulheres: odds ratio 0,56; 95% IC, 0,30-1,04). Em outro estudo prospectivo, a taxa de eventos cardiovasculares nos hipertensos que apresentaram melhora da HVE ao ecocardiograma foi de 1,58 /100 pessoas/ano, enquanto no grupo sem mudança ou com piora da HVE foi de 6,27/100 pessoas/ano. Outros estudos foram publicados corroborando o achado^{72,73}. Apesar disso, pouco se tem debatido no sentido de estimular o tratamento anti-hipertensivo com foco na regressão da HVE. Acredita-se que esse fato deva-se à dificuldade de padronização de um método de controle, tendo em vista que a ressonância magnética, apesar de ser reconhecida como método padrão para o seguimento da regressão da HVE após iniciado o tratamento, se torna inviável pelo alto custo, contraindicações específicas e dificuldade operacional⁷⁴.

Em uma metanálise⁷⁵ envolvendo 3.767 pacientes tratados e 346 placebos, estudou-se a ação de diferentes anti-hipertensivos na reversão da HVE. O índice de massa de VE foi reduzido em 13% com bloqueador do receptor da angiotensina (BRA); 10% com IECA; 11% com antagonistas do cálcio; 8% com diurético e 6% com betabloqueadores. Parece promissora a ideia de se aceitar como alvo não apenas o controle dos níveis pressóricos, mas também a regressão da HVE. Neste sentido, o papel do SRAA deve ser destacado,



ARTIGO DE REVISÃO

considerando os presumíveis modos de atuação da angiotensina II (promove o crescimento dos miócitos) e da aldosterona (aumenta a produção de colágeno e estimula o desenvolvimento de fibrose miocárdica) contribuindo ambos para a fisiopatogênese da HVE. Em revisão recente⁷⁴, foi sugerida uma maior atenção na possível associação entre o esquema terapêutico escolhido e sua eficácia em reduzir a massa ventricular esquerda, detectada através do ecocardiograma ou da ressonância nuclear magnética.

Referências

1. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *European Heart J* 1992; 13(suppl D): 82–88.
2. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956–960.
3. Mancia G, Grassi G. Mechanical and humoral triggers of cardiac hypertrophy. *Medicographia* 2000; 22(4): 225–230.
4. Sheridan DJ. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy. *Medicographia* 2000; 22(4): 215–223.
5. Imamura T, McDermott PJ, Kent RL, Nagatsu M, Cooper G 4th, Carabello BA. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Cir Res* 1994; 75(3): 418–425.
6. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470–479.
7. Nadruz Jr W, Franchini K. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 414–424.
8. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering RG, Saba OS. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7): 1550–1558.
9. Juhl JH, Crummy AB, Kuhlman JE. *Essentials of Radiologic Imaging*; 6th. Edition 1993.
10. Sanches PCR, Moffa PJ. O ECG e o vetocardiograma na sobrecarga do VE. In: *Eletrocardiograma normal e patológico*. Moffa PJ, Sanches PCR. Editora Rocca, (eds.). São Paulo: 2001.
11. Pringle SD, Macfarlane PW, McKillop JH, Lorimer AR, Dunn FG. Pathophysiologic assessment of left ventricular hypertrophy and strain in asymptomatic patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989 May; 13(6): 1377–1381.
12. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, Phillips MC. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 572–580.
13. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Pickering TG, Borer JS, Kligfield P. Time-voltage QRS área of the 12-lead electrocardiogram. Detection of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1998; 31: 937–942.
14. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072–1083.
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gotlib GJ, Campos E, Sachs I et al. Echocardiographic Assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
16. Hercil A, O'Grady BA, Roman MJ, Parancas M, Lee ET, Welty TK et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of different ethnicity: the strong heart study. *J Am Soc of Echocardiogr* 2001; 14(6): 601–611.
17. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002; 39: 739–743.
18. Myerson SG, Bellenger NG, Pennell. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension* 2002; 39: 750–755.
19. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence of risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 2–13.
20. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566.
21. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample. The Framingham study. *Circulation* 1987; 75 (suppl. I): 26–33.
22. Dahlöf B. Factors involved in the pathogenesis of the hypertensive cardiovascular hypertrophy. A review. *Drugs* 1988; 35 (suppl. 5): 6–26.



23. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP, MAVI (MASSA Ventricolare sinistra nell'ipertensione) Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 1829–1835.
24. Arnett DK, Strogatz DS, Ephross AS, Hames CG, Tyroler HA. Greater incidence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in black men than white men in Evans County. *GA. Ethn Dis* 1992; 2(1): 10–17.
25. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart* 2005; 91: 250–256.
26. Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, de Simone G, Okin PM, Kligfield P. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994; 23(6 Part 1): 802–809.
27. Linzbach A J. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960; 5: 370–382.
28. Levy D, Salomon M, D Agostinho RB, Belanger AJ, Kannel W. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90(4): 1786–1793.
29. Sytkowski PA, D'Agostinho RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996; 93: 697–703.
30. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 879–884.
31. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil; *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 383–392.
32. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A, Ventura HO. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52(2): 153–167.
33. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli SH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 97: 959–963.
34. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Messerli SH. Left ventricular geometry and mortality in patients > 70 years of age with normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1396–1399.
35. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Frandsen E, Dige-Petersen H, Rokkedal J *et al.* Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Losartan Intervention for Endpoint-Reduction in Hypertension. Am Heart J* 2002; 144(3): 530–537.
36. Malatino LS, Cataliotti A, Benedetto FA, Stancanelli B, Bellanuova I, Belluardo P *et al.* Hepatocyte growth factor and left ventricular geometry in end-stage renal disease. *Hypertension* 2003; 41: 88–92.
37. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M *et al.* Clinical relevance of nighttime blood pressure and daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152(9): 1855–1860.
38. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
39. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–1513.
40. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 129: 691–699.
41. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999 Oct 21; 341(17): 1276–1283.
42. Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, Esler MD, Lambert GW. Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance. *Curr Diabetes Rev* 2010 Mar; 6(2): 58–67.
43. Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O *et al.* Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20(5): 1251–1260.
44. Kuch B, Hense HW, Gneiting B, Döring A, Muscholl M, Bröckel U *et al.* Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000; 102(4): 405–410.
45. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents: statistical, biological, and clinical significance. *Circulation* 1995; 92(11): 3249–3254.
46. Hammond IW, Devereux RB, Alderman H, Laragh JH. Relation of blood pressure and body built to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(4): 996–1004.
47. Rodrigues SL, Baldo MP, Sá Cunha R, Angelo LC, Pereira AC, Krieger JE *et al.* Anthropometric measures of increased central and overall adiposity in association with echocardiographic left ventricular hypertrophy. *Hypertensi Res* (2010) 33, 83–87; doi:10.1038/hr.2009.188; published online 13 November 2009.
48. Brumback LC, Kronmal R, Heckbert SR, Ni H, Hundley WG, Lima JA *et al.* Body size adjustments for left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance and their impact on left ventricular hypertrophy classification. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010 Apr; 26(4): 459–468. Epub 2010 Jan 27.
49. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982; 1: 1165–1168.
50. De Simone G, Devereux RB, Kimball TR, Mureddu GF, Roman MJ, Contaldo F *et al.* Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. *Hypertension* 1998; 31: 1077–1082.
51. De Simone G, Pasanini F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1998; 38(1): 13–18.
52. Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Foy CJ *et al.* Plasma angiotensin II predisposition to hypertension, left ventricular size in health young adults. *Circulation* 1996; 93: 1148–1154.
53. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Molecular mechanism of cardiac cellular hypertrophy by mechanical stress. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 133–140.



54. Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, Savage DD, Anderson SJ. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 1990; 3(7): 538–543.
55. Arnett D, Deveureux RB, Hong Y *et al.* Strong heritability of left ventricular mass in hypertensive African Americans and relative wall thickness in hypertensive whites: the HyperGEN Echocardiography Study. *Circulation* 1998; 98(suppl I): I-658
56. Tang W, Deveureux RB, Li N, Oberman A, Kitzman DW, Rao DC *et al.* Identification of a pleiotropic locus on chromosome 7q for a composite left ventricular wall thickness factor and body mass index: the HyperGEN Study. *BMC Med Genet* 2009 May 9; 10: 40.
57. Rice T, Chagnon YC, Pérusse L, Borecki IB, Ukkola O, Rankinen T *et al.* A genome-wide linkage scan for abdominal subcutaneous and visceral fat in black and white families: The HERITAGE Family Study. *Diabetes* 2002 Mar; 51(3): 848–855.
58. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000; 102: IV40–45.
59. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U *et al.* Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330(23): 1634–1638.
60. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 443–450.
61. Shlyakhto EV, Shwartz EI, Nefedova YB, Zukova AV, Vinnic TA, Conrady AO. Lack of association of the renin-angiotensin system genes polymorphisms and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Blood Press* 2001; 10(3): 135–141.
62. Xin Y, Song X, Xue H, Liu Z, Wang X, Wang H *et al.* A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2009 Jun 15; 117(2): 67–73.
63. Kaplinsky E. Do we understand why regression of left ventricular hypertrophy is beneficial? *Cardiovasc Res* 2003; 60: 463–464.
64. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A, Ventura HO. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis* 2009 Sep-Oct; 52(2): 153–167.
65. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Matersin BJ, Williams DW, Anderson RJ, for the VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents; effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. *Circulation* 1997; 95: 2007–2014.
66. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH, Neaton JD, Stamler J, for the Treatment of Hypertension Study Research Group. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
67. Dahlöf B, Deveureux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminem MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
68. Deveureux RB, Dahlof B, Levy D, Pfeffer MA. Blood pressure variability cardiovascular risk and hypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; (suppl 4): S27–S34.
69. Curry CL, Robinson H, Brown R, Olivan J, Sami M, Honos G *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Results with 6 month treatment with indapamide. *Am J Hypertens* 1996; 9: 828–832.
70. Papademetriou V, Gottdiener JS, Narayan P, Cushman WG, Zachariah PK, Gottdiener PS *et al.* Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1802–1808.
71. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ, for the VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents; for the VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997; 95: 2007–2014.
72. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J, Sussex B, Probstfield J, Yusuf S; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104(14): 1615–1621.
73. Deveureux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V *et al.* Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292(19): 2350–2356.
74. Nadour W, Biederman RWW. Is left ventricular hypertrophy regression important? Does the tool used to detect it matter? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 441–447.
75. Okin PM, Deveureux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminem MS *et al.* Regression of electrocardiography left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction on major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343–2349.



RESUMOS

Resumos de artigos publicados na literatura mundial

Responsável:

Dr. Dante Marcelo Artigas Giorgi

Editor-Chefe Revista Hipertensão

Doutor em Nefrologia

Médico Assistente da Unidade de Hipertensão

Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP

US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988–2008

Egan BM, Zhao Y, Axon RN
JAMA 2010; 303(20): 2043–2050

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular e o seu tratamento e controle diminuem o risco de eventos cardiovasculares. Estima-se que 65 milhões de norte-americanos sejam hipertensos. Para uma prevalência de hipertensão arterial de 28,5% da população adulta norte-americana, os índices de pacientes com a pressão arterial controlada (definida por PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg) vêm crescendo progressivamente nos últimos 20 anos. De acordo com dados do NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), a proporção de hipertensos controlados passou de 10% no período de 1976 a 1980 para 25% no período 1999–2000. Na última década esse valor vem aumentando progressivamente, passando a 33,1% em 2003–2004 e 44% em 2005–2006. Para o período de 2007–2008, o índice de controle de pressão arterial atingiu 50,1%, refletindo as taxas de conhecimento da doença de 80,7%, com 72,5% dos hipertensos sendo tratados e, destes, 69,1% com a pressão arterial controlada.

Para os autores, devido ao fato de no mesmo período de avaliação ter havido deterioração dos hábitos alimentares e consequente aumento da frequência de obesidade na população norte-americana, a melhora dos níveis de controle da pressão arterial é provavelmente mais dependente da utilização de mais fármacos do que da adoção de bons hábitos alimentares. Além disso, houve aumento significativo da proporção de controle da pressão arterial entre os hipertensos obesos, não havendo tal incremento entre os hipertensos não-obesos. Para a população não-

hipertensa, na última década houve aumento significativo da pressão arterial sistólica, provavelmente ligado à piora do padrão nutricional e ao aumento da obesidade. A análise de subgrupos mostrou, ainda, que os pacientes jovens (de 18 a 39 anos de idade) mostram índices de conhecimento e tratamento inferiores aos indivíduos acima dos 40 anos. Por outro lado, a proporção de indivíduos com mais de 60 anos de idade que, em tratamento, estão com a pressão arterial controlada é menor do que a proporção de jovens controlados.

Em relação à etnia, o grupo de pacientes hispânicos tem os menores índices de conhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial quando comparados com os pacientes brancos e negros.

Em resumo, o controle da hipertensão melhorou na última década, apesar de piora dos hábitos alimentares e da maior frequência de obesidade. Os índices de conhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial apresentaram aumento que, do ponto de vista absoluto, foi significativamente maior na última década do que no período de 1988–1998. Apesar de a melhora dos índices ter ocorrido independentemente de etnia, faixa etária e sexo, ainda existem diferenças nos índices de controle da hipertensão em alguns subgrupos (principalmente os pacientes jovens e os hispânicos). Programas específicos para esses subgrupos populacionais devem ser implementados, ao lado da manutenção de amplo programa para aumentar, na população geral, os índices de conhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial.



RESUMOS

Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural China: Results from Shandong Province

Lia H, Menga Q, Sunc X, Salterb A, Briggs NE, Hillerb JE
Journal of Hypertension 2010; 28: 432-438

Kearney *et al.*, em 2000, estimaram a existência de 972 milhões de hipertensos no mundo e havia a previsão de que, em 2025, esse número aumentaria para 1,56 bilhões de indivíduos hipertensos. Esse aumento de 60% dos casos de hipertensão seria atribuído, principalmente, ao aumento do número de pacientes nos países em desenvolvimento, incluindo a China.

A prevalência de hipertensão arterial na população rural da China vem aumentando progressivamente, tendo passado de 11,1% em 1991 (*National Hypertension Survey*) para 18,6% em 2002 (*National Health and Nutrition Survey*). Além disso, nas populações rurais, os índices de conhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial em 2002 foram, respectivamente, 22,5%, 17,4% e 3,5%.

A província de Shandong, situada no leste da China, tem 70% de seus habitantes na zona rural e o objetivo do trabalho foi conseguir dados atuais e confiáveis sobre a prevalência, conhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial para uma população rural adulta, com menores recursos de saúde e de educação do que as populações urbanas da China.

Nessa região, em 2007, foi realizado um estudo transversal que incluiu 16.364 indivíduos residentes na zona rural, com idade superior a 25 anos. Esses indivíduos foram submetidos a um questionário padronizado e foram examinados, obtendo-se duas medidas de pressão arterial com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, após cinco minutos de repouso. A presença de hipertensão arterial foi definida quando a média da pressão arterial sistólica era maior ou igual a 140 mmHg e/ou a média da pressão arterial diastólica era maior ou igual a 90 mmHg ou se, ainda, o paciente referisse uso de medicação anti-hipertensiva no questionário.

Os resultados do estudo mostraram que 43,8% da população apresentava hipertensão arterial. Entre os pacientes hipertensos, apenas 26,2% tinham conhecimento de sua condição, 84% destes utilizavam medicamentos anti-hipertensivos (22,2%), mas apenas 60% relatavam boa adesão ao uso dos medicamentos. Apenas 3,9% dos hipertensos (isto é, 17,7% dos pacientes que sabiam ser hipertensos) apresentavam pressão arterial menor do que 140/90 mmHg. Os motivos apontados para a baixa adesão ao tratamento da hipertensão arterial incluem o desconhecimento sobre a doença e sobre a importância de seu controle. Cabe assinalar que os índices de analfabetismo na população avaliada foram de 20,3% para os homens e de 50,1% para as mulheres.

Em 2002, o resultado do *International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in ASIA* (InterASIA) estimou a prevalência de hipertensão na China (áreas urbanas e rurais) em 27,2%, e as taxas de conhecimento, tratamento e controle em 44,7%, 28,2% e 8,1% respectivamente.

Em 2007, estudo em populações rurais em outra província chinesa (Província Liaoning) mostrou taxas de prevalência, conhecimento, tratamento e controle de 36,2%, 27%, 19,8% e 0,9%.

A conclusão dos autores é de que diante da alta prevalência de hipertensão arterial em populações rurais da China, os índices de conhecimento, tratamento e controle da doença são inaceitavelmente baixos. Dessa forma, existe uma necessidade da implementação urgente de estratégias integradas de saúde com o objetivo de aumentar a prevenção, detecção, tratamento e controle da hipertensão arterial dessas populações.

Comentários:

Os artigos resumidos mostram os extremos epidemiológicos da hipertensão arterial. Nos EUA, os esforços e investimentos realizados nos últimos 35 anos na área de hipertensão arterial mostraram-se eficazes para o aumento progressivo nas taxas de conhecimento, tratamento e controle da doença, alcançando atualmente o seu controle em cerca de 50% dos pacientes sabidamente hipertensos. No início da década de 90, coincidindo com diminuição dos esforços americanos para a área de hipertensão, ocorreu uma estagnação do crescimento dos índices de conhecimento, tratamento e controle da doença. Esse fato fez com que fossem retomadas as ações e o resultado de crescimento dos índices pode ser observado novamente. Por outro lado, países com grandes contingentes de habitantes nas áreas rurais mostram taxas de conhecimento, tratamento e controle inaceitavelmente baixas. Além disso, as deficiências de educação e de acesso a alimentação adequada colaboram para alta prevalência da doença

nas populações rurais. O desconhecimento das consequências da doença faz com que a adesão ao tratamento seja muito baixa, com consequentes índices pífios de controle da hipertensão arterial. Os dados epidemiológicos nacionais para o Brasil são escassos. Existem dados para algumas cidades que mostram haver, para uma prevalência em torno de 30% de hipertensão arterial, cerca de 60%–70% de conhecimento da doença, com controle de metade desses pacientes, aproximadamente. Dados de levantamentos telefônicos realizados pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2008, para as 26 capitais dos estados e para o Distrito Federal, mostram que a frequência dos adultos que referiram diagnóstico prévio de hipertensão arterial variou de 14,8% (Palmas – TO) a 29,6% (Rio de Janeiro – RJ), com as capitais da região Norte do país mostrando os menores valores, indicando, provavelmente, maior dificuldade de assistência médica para o diagnóstico da doença.

Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations

Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, Metoki H, Ohkubo T, Torp-Pedersen C, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Staessen JA, for the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators
Hypertension 2010; 55: 1040–1048

Diversos estudos mostraram haver um pico de incidência de eventos cardiovasculares no período de seis a doze horas. A pressão arterial também apresenta um padrão circadiano de variação caracterizado por diminuição durante o sono e um rápido aumento ao despertar. Essas observações levaram à hipótese de que um aumento exagerado da pressão arterial no período matutino poderia prever a ocorrência de eventos cardiovasculares. Entretanto, estudos realizados em algumas populações e em pacientes hipertensos apresentaram resultados contraditórios, talvez relacionados ao pequeno número de eventos e à consequente falta de poder estatístico.

Dessa forma, utilizando os registros do *International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes* de 5.645 indivíduos de oito países (idade média 53 anos; 54% de mulheres), os autores avaliaram dois valores que podem medir a elevação matutina da pressão arterial: a) diferença entre a média da pressão arterial nas duas primeiras horas após o despertar e a pressão mínima durante o período de sono (média dos valores da mínima pressão obtida no sono e o respectivo valor de pressão imediatamente anterior e posterior) – chamada de *sleep-through morning surge*; e b) diferença entre a média da pressão arterial nas duas primeiras horas após o despertar e a média da pressão arterial das duas horas que precedem o despertar – chamada de *preawakening morning surge*. Os autores calcularam a razão de risco de eventos (morte e eventos cardiovasculares) entre os pacientes com valores de elevação matutina da pressão arterial acima do percentil 90, em comparação com o risco dos demais pacientes. Para essa população e para a pressão arterial sistólica, o valor correspondente ao percentil 90 para o *sleep-through mor-*

ning surge foi de 37 mmHg e para o *preawakening morning surge* foi de 28 mmHg. Durante o seguimento (mediana: 11,4 anos), ocorreram 785 mortes de causa não-cardiovascular e 611 eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. A razão de risco para mortalidade por todas as causas foi de 1,32 (IC 95%: 1,09 a 1,59; $p = 0,004$) para o decil superior do *sleep-through morning surge* da pressão arterial sistólica (≥ 37 mmHg). Para as mortes por causa cardiovascular a razão de risco foi de 1,18 (IC 95%: 0,87 a 1,61; $p = 0,30$) e para as mortes de outras causas foi de 1,42 (IC 95%: 1,11 a 1,80; $p = 0,005$). Para todos os eventos cardiovasculares, cardíacos, coronarianos e cerebrovasculares, a razão de risco para o decil superior do *sleep-through morning surge* foi de 1,30 (IC 95%: 1,06 a 1,60; $p = 0,01$), 1,52 (IC 95%: 1,15 a 2,00; $p = 0,004$), 1,45 (IC 95%: 1,04 a 2,03; $p = 0,03$) e 0,95 (IC 95%: 0,68 a 1,32; $p = 0,74$) respectivamente. Semelhantes análises com os valores de percentil 90 para *preawakening morning surge* da pressão arterial sistólica (≥ 28 mmHg) mostraram resultados consistentes com os apresentados. Os autores concluem que uma elevação matutina da pressão arterial, acima do percentil 90, prediz o prognóstico cardiovascular de maneira significativa e independente, podendo contribuir para a estratificação de risco dos pacientes. Entretanto, os autores destacam que na prática clínica há limitação do uso desses valores decorrente principalmente da necessidade de se obterem múltiplas medidas da pressão arterial durante o sono e no período matutino, além de o paciente ter de preencher um diário em que constem os horários de dormir e despertar, ao lado de uma baixa reprodutibilidade dos valores em pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada (30% dos pacientes podem mudar a condição relativa à elevação matutina da pressão arterial).



COMO DIMINUIR O RISCO CARDIOVASCULAR DE SEU PACIENTE?

A escolha entre os bloqueadores do sistema renina-angiotensina para o manejo da hipertensão: da farmacologia à eficácia clínica

Choosing among renin-angiotensin system blockers for the management of hypertension: from pharmacology to clinical efficacy

José Antonio F. Ramires

Professor Titular de Cardiologia da FMUSP, Diretor da Divisão Clínica do InCor

Resumo

Introdução: A hipertensão é um importante problema de saúde. Apesar das iniciativas para melhorar a detecção e dos avanços no seu tratamento, a maioria dos pacientes não atinge as metas recomendadas de pressão arterial e continua em situação de alto risco cardiovascular. Os médicos são confrontados com uma boa variedade de agentes anti-hipertensivos, acompanhados de evidências cada vez mais complexas e muitas vezes conflitantes em relação à sua eficácia e tolerabilidade.

Escopo: Uma extensa busca nos bancos de dados PubMed e Cochrane foi realizada para se identificar a literatura clínica (publicada entre 1990 e 2009) sobre a eficácia em reduzir os níveis de pressão arterial, a tolerabilidade e a proteção de órgãos-alvo dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e dos bloqueadores do receptor angiotensina II (BRAs). Embora não seja uma revisão sistemática, este artigo revisa as melhores evidências disponíveis, numa tentativa de esclarecer a atual incerteza na prática médica quanto às opções terapêuticas para pacientes com hipertensão.

Achados: Os IECAs estão na linha de frente do tratamento da hipertensão há vários anos, especialmente em pacientes de risco. Entretanto, o seu uso é restrito por efeitos colaterais incômodos e por sua limitada capacidade de atingir as metas de pressão arterial. Os BRAs mais novos, como a telmisartana, proporcionam um controle pressórico mais estável nas 24 horas de intervalo entre as doses, comparados aos IECAs e outros BRAs. Na hipertensão não complicada, os BRAs são preferíveis aos IECAs por conta da sua tolerabilidade e índices de aderência superiores. Em populações específicas de pacientes, particularmente aqueles com insuficiência cardíaca, os BRAs já demonstraram previamente proteção cardiovascular equivalente à dos IECAs. O estudo ONTARGET mostrou que um BRA, no caso a telmisartana, foi tão efetivo quanto o ramipril na redução de eventos cardiovasculares, num amplo estudo transversal envolvendo pacientes de risco, mas foi mais bem tolerado, embora os pacientes tivessem sido selecionados em termos de tolerância aos IECAs.

Conclusão: A telmisartana é atualmente o único BRA que já demonstrou equivalência ao ramipril, em termos de redução de eventos cardiovasculares numa ampla população de pacientes. Em termos práticos, a telmisartana é superior ao padrão de referência ramipril, por conta da redução mais potente da pressão arterial e da tolerabilidade superior. Entretanto, em muitos países, a orientação aos médicos prioriza os IECAs. Nesses países, a telmisartana deveria ser o BRA de primeira escolha para pacientes hipertensos de risco que não atingem o controle adequado da pressão arterial com um IECA, ou para os quais a tolerabilidade constitui um problema.

Palavras-chave

inibidor da ECA, bloqueador do receptor da angiotensina, anti-hipertensivo, pressão arterial, hipertensão.

Abstract

Background: Hypertension is an important healthcare challenge, yet despite initiatives to improve detection and advances in therapy, the majority of patients do not achieve recommended blood pressure targets and remain at high cardiovascular risk. Physicians are confronted with an array of antihypertensive agents, accompanied by increasingly complex and often conflicting evidence regarding their efficacy and tolerability.

Scope: An extensive PubMed and Cochrane database search was conducted to identify clinical literature (published 1990–2009) on the blood pressure lowering efficacy, tolerability and target organ protection of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs). While not a systematic review, this article reviews the best available evidence in an attempt to clarify current uncertainty within medical practice regarding treatment options in patients with hypertension.

Findings: ACEIs have been at the forefront of hypertension therapy for several years, especially in hypertensive at-risk



COMO DIMINUIR O RISCO CARDIOVASCULAR DE SEU PACIENTE?

patients. However, their use is restricted by burdensome side-effects and their limited ability to reach target blood pressure. Newer ARBs, such as telmisartan, have more sustained blood pressure control throughout the 24-h dosing period compared with ACEIs and other ARBs. For uncomplicated hypertension, ARBs are preferred to ACEIs because of their superior tolerability and adherence. In specific patient populations, namely heart failure patients, ARBs have previously shown equal cardiovascular protection to ACEIs. ONTARGET showed that an ARB, in this case telmisartan, was as effective as ramipril in reducing cardiovascular events in a wide cross-section of at-risk cardiovascular patients, but was better tolerated even though patients were screened for ACEI tolerance.

Conclusion: Telmisartan is currently the only ARB to have demonstrated equivalence to ramipril in reducing cardiovascular events in a broad patient population. In practical terms, telmisartan is superior to the reference standard ramipril because of more powerful blood pressure lowering and superior tolerability. However, in many countries, guidance to physicians prioritizes ACEIs. In these countries, telmisartan should be the first choice ARB for hypertensive at-risk patients who do not achieve adequate blood pressure control with an ACEI, or for whom tolerability is a concern.

Key words

ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker, antihypertensive, blood pressure, hypertension

Ao longo dos anos, muito se tem discutido sobre o tratamento e o diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica (HAS). A evolução farmacológica foi grande e abrangente, com o desenvolvimento de novos grupos que vieram reforçar a possibilidade de melhorar o controle da pressão arterial (PA) e reduzir mortalidade e eventos cardiovasculares. Apesar dessa evolução, ainda hoje os médicos se defrontam com um grande problema: o abandono do tratamento pelos pacientes, permanecendo menos de 35% destes com alguma medicação.

Vários fatores parecem influir para a menor aderência: o tratamento para toda a vida, a necessidade de associações, o uso de vários comprimidos, além de efeitos colaterais.

Todos esses aspectos fazem parte de um dos dilemas atuais da medicina. Recentemente foi publicada uma análise interessante de trabalhos publicados de 1990 a 2009, utilizando Pubmed e database de Cochrane comparando estudos com inibidores da enzima conversora (IECA) e antagonista de receptor de angiotensina II (BRA).

Ao final da análise foram estabelecidas as seguintes conclusões:

1. a telmisartana reduziu o risco cardiovascular, definido por um parâmetro composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca;
2. um BRA com potente ação, como a telmisartana, possui vantagens no controle da PA pelo período de 24 horas;
3. a disponibilidade de associação fixa de BRA com diurético ou bloqueador de cálcio aumenta o racional para seu emprego como primeira linha na terapêutica da HAS.

A telmisartana reduziu o risco cardiovascular, definido por um parâmetro composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca





Essas conclusões foram fundamentadas em distintas análises, incluindo melhor tolerabilidade, melhor aderência, menos efeitos colaterais e melhor custo/benefício. Entre 464 mil pacientes de 147 estudos, 25% abandonaram o tratamento nos primeiros meses.

Estudos comparativos entre diferentes agentes farmacológicos revelou que os BRAs foram mantidos por mais tempo (2,9 anos) pelos pacientes, enquanto os IECAs ficaram com 2,24 anos, os antagonistas de cálcio, com 1,86 e outros diuréticos, com 0,4.

Em relação à eficácia, a comparação de ajuste de dose até a máxima dose demonstrou superioridade da telmisartana 80 mg, da candesartana 32 mg sobre a losartana 50–100 mg e valsartana 80–160 mg, reduzindo a PA mais rapidamente e, também, com maior intensidade. No estudo PRISMA, telmisartana foi superior ao ramipril para o controle da PA nas 24 horas, utilizando a MAPA. Essas análises foram realizadas com monoterapia, no entanto, quando realizadas usando-se associação com diurético observou-se que telmisartana HCT 80/12,5 mg foi melhor que olmesartana HCT 20/12,5 mg em pacientes não-controlados com monoterapia e avaliados com MAPA. Estudos semelhantes revelaram superioridade da irbesartana HCT 150/12,5 mg sobre valsartana HCT 80/12,5 mg e da candesartana HCT 16/12,5 mg sobre a losartana HCT 50/12,5 mg. Em pacientes obesos e com diabetes tipo 2 observou-se grande superioridade da telmisartana 80/12,5 mg sobre a valsartana HCT 160/12,5 mg, quando analisada redução da PA nas 24 horas bem como em cada período (manhã, tarde, noite) e, em especial, nas últimas seis horas que precedem a nova dose do medicamento. Fato interessante é que a associação do BRA com diurético ou amlodipina diminui a incidência de efeitos colaterais produzidos por esses medicamentos.

Dentre os fatores que determinam melhor resposta da telmisartana está sua meia-vida, que é de cerca de 24 horas, enquanto a da irbesartana é de 11–15 horas, da olmesartana é de 12–18, da candesartana é de 9–13 horas, da valsartana é de 7 e da losartana é de 2 horas. Outro fator é a relação pico/vale, que é a melhor, comparativamente com os outros BRAs, variando de 0,7 a 1,0, enquanto a dos outros têm variações mais baixas. Além disso, possui forte afinidade pelo receptor, com tempo de ação mais longo, devido à ligação mais estável e, também o mais rápido início de ação, cuja variação é de 0,5 a 1,5 hora.

Numerosos estudos demonstraram benefícios dos IECAs, tanto na proteção vascular como na renal e na miocárdica. Entre os BRAs, a telmisartana é a única a demonstrar equivalência com os IECAs e, na prática, mostra-se superior porque é mais potente na redução da pressão arterial e tem melhor perfil de tolerabilidade.

Considerando-se as diferenças entre os BRAs discutidas previamente, não se pode afirmar que os resultados de qualquer estudo sobre um determinado BRA possa ser extrapolado para o grupo dos BRAs como um todo. A efetividade do ramipril no estudo HOPE tornou-o padrão de referência para a proteção cardiovascular conferida pelos bloqueadores do SRA, e a telmisartana é o único BRA que já demonstrou efeito de proteção cardiovascular equivalente ao do ramipril em pacientes hipertensos de risco.

Desta forma, reunindo esses dados, há uma forte sugestão de que a telmisartana se destaca entre os BRAs, demonstrando superioridade em todos os indicadores para melhor controle da hipertensão arterial, com conseqüente diminuição de eventos cardiovasculares, da hipertrofia ventricular e da proteinúria.





SBH em Foco

XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão é um marco em Goiás

Reunindo os principais representantes da área governamental, da classe médica, científica e de universidades, a cerimônia de abertura do evento contou com palestra do Dr. Eduardo Moacyr Krieger

O Dr. Fernando Nobre, Presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão, destacou o Congresso como sendo uma das atividades mais importantes da entidade, pois integra e dissemina o conhecimento sobre a hipertensão das áreas básicas às áreas clínicas.

Levando mais de mil participantes ao Centro de Convenções de Goiânia, a abertura do **XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão** coroou o principal evento anual da **Sociedade Brasileira de Hipertensão**. Estavam presentes a coordenadora do Programa Nacional de Hipertensão Arterial do Departamento de Atenção Básica da Secretaria de Atenção à Saúde, Rosa Maria Sampaio Vila Nova de Carvalho, representando o Ministro da Saúde, José Gomes Temporão; o presidente do Instituto de Assistência dos Servidores Públicos do Estado de Goiás (Ipasgo), Dr. Geraldo Lemos Scarulles, representando o Governador do Estado Alcides Rodrigues Filho; o presidente do Conselho Regional de Medicina de Goiás, Dr. Salomão Rodrigues Filho, entre outros importantes profissionais da saúde na região.

Com o objetivo de ser um palco de debates multidisciplinar, integrando cientistas, médicos, profissionais da área de saúde como psicólogos, nutricionistas, educadores físicos, além de estudantes e sociedade em geral, o evento discutiu as principais tendências no tratamento da hipertensão arterial, além de abrir espaço para a população, com atividades educativas relacionadas à prevenção e ao tratamento.

O presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão, **Dr. Fernando Nobre**, ressaltou em seu discurso a importância do evento como atividade mais relevante da Sociedade, que é a integração científica entre os convidados, palestrantes, sócios, participantes e sociedade. "O Congresso existe como concretização da maior missão da Sociedade, de integração e disseminação do conhecimento sobre a hipertensão, das áreas básicas às clínicas", pontuou.

Em emocionado discurso, o Dr. Sérgio Baiocchi Carneiro citou o jornalista e escritor Ali Kamel, que afirma que "agradecer é, antes de um ato protocolar, um ato de honestidade e de afeto...".

Registrou o agradecimento à comissão científica, "ardorosa defensora dos mais elevados valores científicos e acadêmicos, presidida pelos Professores Artur Beltrame Ribeiro e Paulo César Veiga Jardim, que, em conjunto com inúmeros colaboradores de Goiânia e de todo o Brasil, montou toda a programação, agrupando de forma inteligente e interessante tudo o que há de mais recente na comunidade científica relacionado à hipertensão arterial".

A noite terminou com palestra de um dos fundadores da SBH e eminente pesquisador na área de hipertensão arterial, Dr. Eduardo Moacyr Krieger, acerca do "impacto da medicina translacional na hipertensão", que falou sobre como a SBH, desde sua fundação, procurou integrar e acelerar a transferência de conhecimento em prol do desenvolvimento da saúde da sociedade em geral.

Em um resgate histórico, o Dr. Eduardo Moacyr Krieger lembrou que o primeiro movimento para unir o conhecimento científico com a prática foi registrado por Louis Pasteur, que fundamentou a moderna biologia e também inventou a fermentação dos alimentos.

Também lembrou de como esse caminho pode ser árduo, ao contar as dificuldades que o Dr. Sérgio Ferreira, responsável pelo descobrimento do inibidor da enzima conversora da angiotensina, teve nos anos 60. Após a descoberta, revolucionária para o tratamento da hipertensão arterial, somente em 1977 a empresa farmacêutica Bristol-Myers Squibb desenvolveu o medicamento, hoje tido como um dos principais representantes da classe dos inibidores da enzima conversora da angiotensina.

O Dr. Eduardo Moacyr Krieger comemorou ao apresentar o projeto PREVER – Prevenção de Eventos Cardiovasculares, em pacientes com pré-hipertensão e hipertensão arterial, que conta com



Dr. Fernando Nobre proferindo discurso, como Presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão, durante a Cerimônia de Abertura do XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão, no dia 5 de Agosto, em Goiânia – GO.



Da esquerda para a direita: Drs. Décio Mion Júnior, Ayrton Pires Brandão, Eduardo Moacyr Krieger e Fernando Nobre em evento durante o XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão, realizado de 5 a 8 de Agosto, em Goiânia – GO.

o apoio do Ministério da Saúde e a junção de dados de 14 centros de pesquisa clínica no Brasil em hospitais de ensino. “Estamos em um momento histórico, que vai ajudar a agilizar as descobertas para o tratamento da hipertensão”, comenta.

Junto com os aspectos da medicina translacional, o Prof. Dr. José Eduardo Krieger apresentou as “novas perspectivas para o tratamento da hipertensão arterial com base nos conhecimentos genéticos atuais”.

O tema continuou na abordagem do Dr. Fernando Nobre, presidente da Sociedade, que discutiu “o tratamento da hipertensão arterial: o ontem, o hoje e o amanhã”. Apesar do desenvolvimento do tratamento da pressão alta, os desafios antigos permanecem. O Dr. Fernando lembrou que a maioria dos pacientes hipertensos possui mais de um fator de risco e que o benefício primordial do tratamento é diminuir a mortalidade. “Um indivíduo com a pressão controlada reduz em

21% as chances de mortalidade por doença cardiovascular, o que demonstra claramente a importância do tratamento. No entanto, a adesão ao tratamento ainda é baixa e o nosso desafio é conscientizar sobre os riscos de ser hipertenso”, argumenta.

E como bem lembrou o Dr. Sérgio Baiocchi Carneiro, presidente do Congresso, citando o discurso de posse do Presidente norte-americano Barack Obama: “Nossos desafios podem ser novos. Os instrumentos com que os enfrentamos podem ser novos. Mas os valores de que nosso êxito depende – honestidade e trabalho duro; coragem, ética e lealdade; essas coisas são antigas. Essas coisas são verdadeiras”.

O Dr. Fernando Nobre finalizou com a previsão de outro grande evento, o **Congresso de 2011**, que acontecerá de **11 a 13 de agosto de 2011, no Guarujá, em São Paulo**, e cujos preparativos já foram iniciados.

O Dr. Sérgio Baiocchi Carneiro, em seu discurso de abertura, destacou o importante trabalho da comissão científica, que, junto com inúmeros colaboradores de Goiânia, montou uma programação inteligente e interessante, agrupando tudo o que há de mais recente na comunidade científica relacionado à hipertensão arterial.

XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão – Prêmio de Qualidade Científica Eduardo Moacyr Krieger

1º Lugar

Monitorização ambulatorial residencial da pressão arterial (MRPA): uma alternativa para o diagnóstico de hipertensão arterial em crianças e adolescentes

Cláudia Maria Salgado, Paulo César Brandão Veiga Jardim, Thiago de Sousa Veiga Jardim, Marta Valéria Carvalho, Ana Luiza Lima Souza, Paola Patrícia Castillho Velaquez. Departamento de Pediatria - Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Goiás - Goiânia, Goiás

2º Lugar

Cocoa improves endothelium-dependent vasodilatation but not alters blood pressure and pulse wave velocity in hypertensives

Knibel M.P., Nogueira L.P., Rodrigues M.L.G., Valença D.C.T., Nogueira Neto J.F., Cunha A.R., Torres M.R.S.G., Sanjuliani A.F. Rio de Janeiro State University, Discipline of Clinical and Experimental Pathophysiology and Lipids Laboratory

3º Lugar

Associação entre sete polimorfismos de seis genes candidatos e a hipertensão essencial em afro-brasileiros

Lilian Kimura, Claudia B. Angeli, Alexandre C. Pereira, Maria T.B. Auricchio, Nelson H. Cotrim, Tiago V. Pereira, Regina C. Mingroni-Netto. Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências - USP. Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da USP

Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI

Nota importante: Cumpre-nos informar os leitores da Revista Hipertensão, sobre a valiosa colaboração do **Dr. Altamiro Reis da Costa (RS)**, no capítulo 7 – Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária, equivocadamente omitido durante os processos de revisão e produção final das DBH VI. A versão disponível na internet já se encontra atualizada.



Expediente e Normas de Publicação

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial: BestPoint Editora

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 –

Conjunto 5 – 05690-050 – São Paulo – SP.

Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2837.

E-mail: bg@uol.com.br.

Médico / Jornalista Responsável

Benemar Guimarães – CRMSP 11243 / MTb 8668.

Assessoria Editorial: Marco Barbato.

Revisão: Márcio Barbosa.

As matérias e os conceitos aqui apresentados não expressam necessariamente a opinião da Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Revista **HIPERTENSÃO**

Órgão de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Hipertensão.

Publicação trimestral. ISSN 1809-4260.



NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista Hipertensão é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH).

Ao submeter o manuscrito, os autores respondem pelo fato de o trabalho não ter sido publicado ou analisado por outras revistas. O texto dos artigos solicitados pelos editores ou os encaminhados de forma espontânea deve ser inédito e passará a ser propriedade da SBH, não podendo ser reproduzido sem o seu consentimento prévio. Os artigos devem ser enviados para sbh@uol.com.br. Serão encaminhados para publicação os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas a seguir.

Formatação dos artigos

Os artigos devem ser digitados no Word, com configuração de tamanho do papel A4, fonte arial, corpo 12, entrelinhamento simples. As colunas deverão ter 15 cm de largura, respeitando margem de 3 cm à direita e à esquerda e margem superior e inferior de 2,5 cm.

Para orientar o autor quanto ao tamanho do texto diagramado, é importante lembrar que, seguidas as orientações acima, três páginas completas de texto em word correspondem a uma página completa de texto da revista diagramada (cerca de 5.900 caracteres – incluindo os espaços).

Estrutura dos artigos

Os artigos devem ser enviados da seguinte forma:

Na primeira página

Devem constar título completo do artigo (em português e inglês) e nome completo dos autores e suas afiliações institucionais.

Na segunda página

Deve constar o resumo em português (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços).

Na terceira página

Deve constar o *abstract* em inglês (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços).

A partir da quarta página

O autor deve redigir o artigo respeitando a quantidade de páginas solicitadas pelo editor, indicando as referências bibliográficas numericamente e formatadas sobrescritas. Caso forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (ex.: 7–10).

Caso haja digitação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (ex.: 15,19,23,27).

Tabelas

Devem ser apresentadas em páginas separadas (uma tabela por página) configuradas em espaço duplo e tabuladas de forma clara, evitando dúvidas para a diagramação.

Figuras e imagens

Devem ter boa resolução para serem reproduzidas (recomenda-se resolução mínima de 300 DPI); devem ser enviadas em arquivos com extensão JPEG e apresentadas em páginas separadas (uma por página).

Referências bibliográficas

As referências devem ser numeradas sucessivamente segundo a ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Identificar seguindo as normas dos "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (estilo Vancouver). Os títulos de periódicos devem ser abreviados como no Index Medicus, cuja lista de abreviaturas pode ser obtida na publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", que está disponível no endereço www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html. É de responsabilidade dos autores a exatidão das referências bibliográficas.

Exemplos

Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers, 1996.

Capítulo de livro

Davidson JM. The psychobiology of sexual experience. In: Davidson JM, Davidson RJ, editors. The psychobiology of consciousness. New York: Plenum Press, 1980. p. 271–332.

Revista (artigos de periódicos)

Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 332–345.

Caso o artigo tenha vários autores, citar no máximo seis, seguidos da expressão *et al.*

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887–1898.

In press ou no prelo

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selections in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. In press 2002.

Dissertação (Mestrado) / Tese (Doutorado)

Goulart FC. Efeitos da administração pré-natal de um antagonista GABA A: avaliação comportamental, bioquímica e morfológica da prole de ratos [dissertação]. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 1999.

Nery JAC. Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica [tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense, 1995. 129 p.

Revista em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 ecrans]. Disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Portal da internet

Saude.gov.br [página da internet]. Prevalência da hanseníase no Brasil, macrorregiões e estados, 1985–2003 [acesso 22 Feb 2005]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansen_prevalencia.pdf.



Pharmaton
polivitamínico,
polimineral,
Panax ginseng

Aumenta a capacidade física e mental

Desperte o melhor do seu corpo e mente.



ABR/2010

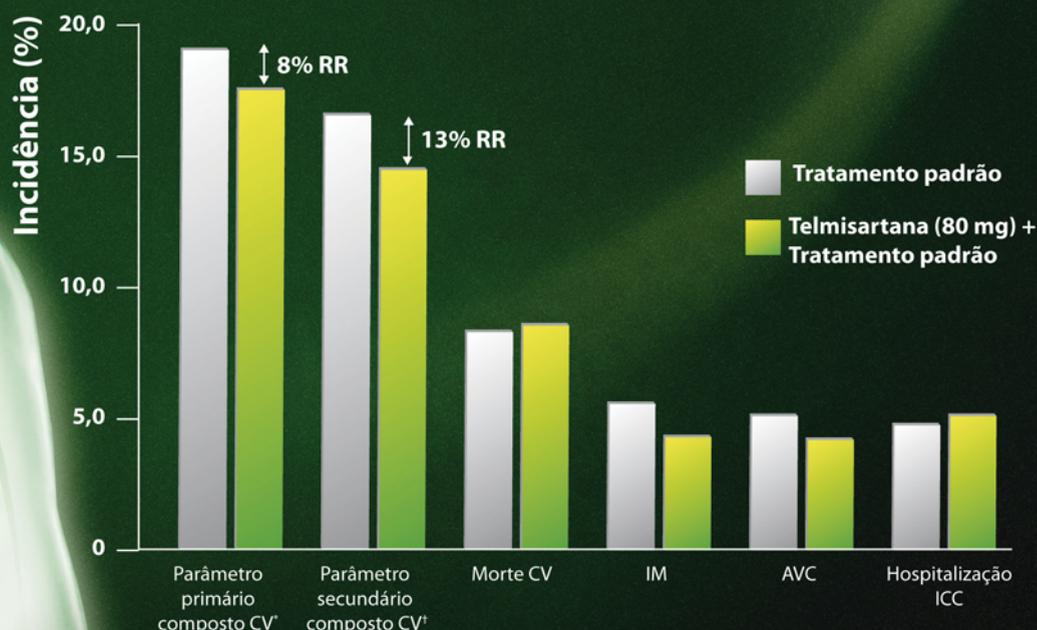
**PHARMATON® - É UM MEDICAMENTO. SEU USO PODE TRAZER RISCOS.
PROCURE O MÉDICO E O FARMACÊUTICO. LEIA A BULA.**

INDICAÇÃO: NOS ESTADOS DE ESGOTAMENTO, FADIGA, SENSÇÃO DE FRAQUEZA, DIMINUIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO E DO DESEMPENHO FÍSICO E MENTAL, NUTRIÇÃO MAL-BALANCEADA OU DEFICIENTE. MS-1.0367.0157

"SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO"

Micardis é atualmente o único BRA que demonstrou proteção cardiovascular em relação ao tratamento padrão¹

Telmisartana 80mg evidenciou efeitos protetores para eventos CV graves.²



Parâmetro primário composto CV = morte CV, IM, AVC, hospitalização por ICC (p=0,22; NS) †Parâmetro secundário composto CV (parâmetro primário no estudo HOPE) = morte por causas CV, IM, AVC (p=0,048 versus melhor tratamento padrão apenas)

MICARDIS
telmisartana



POTÊNCIA
24h

CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE À TELMISARTANA OU AOS EXCIPIENTES DA FÓRMULA. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: MICARDIS PODE AUMENTAR O EFEITO HIPOTENSOR DE OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

MICARDIS® (TELMISARTANA) – USO ADULTO. APRESENTAÇÕES: CAIXAS COM 14 OU 28 COMPRIMIDOS DE 40 OU 80MG. INDICAÇÕES: HIPERTENSÃO ARTERIAL. CONTRAINDICAÇÕES: 2º E 3º TRIMESTRES DE GRAVIDEZ, AMAMENTAÇÃO, DISTÚRBIOS OBSTRUTIVOS BILIARES, DISFUNÇÃO HEPÁTICA GRAVE E INCOMPATIBILIDADE HEREDITÁRIA OU HIPERSENSIBILIDADE À TELMISARTANA OU SEUS EXCIPIENTES. REAÇÕES ADVERSAS: INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO E RESPIRATÓRIO, SEPSIS, ANSIEDADE, REAÇÃO ANAFILÁTICA, HIPERSENSIBILIDADE, DISTÚRBIOS VISUAIS, VERTIGEM, DOR ABDOMINAL, DIARRÉIA, BOCA SECA, DISPEPSIA, FLATULÊNCIA, DESCONFORTO ESTOMACAL, VÔMITOS, ANGIOEDEMA, ECZEMA, HIPERIDROSE, ERITEMA, PRURIDO, URTICÁRIA, ERUPÇÃO, RASH, ARTRALGIA, DOR NAS COSTAS, ESPASMOS OU DORES MUSCULARES E NOS TENDÕES, DISFUNÇÃO RENAL, DOR NO PEITO, MAL-ESTAR, ASTENIA, DIMINUIÇÃO DA HEMOGLOBINA, AUMENTO DE ÁCIDO ÚRICO, CREATININA, ENZIMAS HEPÁTICAS E CREATININA FOSFOQUINASE. PRECAUÇÕES: GRAVIDEZ, HIPERTENSÃO RENOVASCULAR, DISFUNÇÃO RENAL E TRANSPLANTE RENAL, DESIDRATAÇÃO, DUPLO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINAALDOSTERONA, OUTRAS CONDIÇÕES DE ESTIMULAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA, ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO, ESTENOSE VALVAR AÓRTICA OU MITRAL E CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA, HIPERCALEMIA, DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES, INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE. AO DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS, PODE OCASIONALMENTE OCORRER TONTURA OU SONOLÊNCIA. INTERAÇÕES: ANTI-HIPERTENSIVOS, DIGOXINA, RAMIPRIL, LÍTIU, ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II, AINES. POSOLOGIA: 40MG UMA VEZ AO DIA, PODENDO VARIAR DE 20 A 80MG, COM OU SEM ALIMENTO. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA LEVE A MODERADA: MÁXIMO 40 MG/DIA. INSUFICIÊNCIA RENAL E IDOSOS: NÃO HÁ NECESSIDADE DE AJUSTE DE DOSE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS 1.0367.0110. BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.

1) Neutel JM. Choosing among renin-angiotensin system blockers for the management of hypertension: from pharmacology to clinical efficacy. Curr Med Res Opin 2010; 26 (1):213-222.

2) Telmisartan Randomised Assessment in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet, Published Online August 31, 2008, DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8 Lancet 2008; 372 (9644):1174-1183.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800-7016633
CAIXA POSTAL 2987
CEP 04794-000 - SÃO PAULO - SP

Documentação científica e informações adicionais para prescrição à disposição da classe médica por meio de nossos representantes, do SAC 08007016633 e da Caixa Postal 2987 - CEP 04794-000 - São Paulo - SP - Brasil
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA
Av. das Nações Unidas, 14.171 - 18º andar - Santo Amaro - São Paulo/SP - CEP 04794-000 - Caixa Postal 2987
Telefone +55 (11) 4949-4700 - Telefax +55 (11) 4949-4601 - www.boehringer-ingelheim.com.br
Material de uso destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

**Boehringer
Ingelheim**

Código: 504811 - Agosto/2010