

HIPERTENSÃO

- **Insulina**
Aspectos fisiológicos
- **Resistência a insulina e hipertensão arterial**
Relevância clínica
- **Hipertensão arterial e diabetes melito**
- **Hipertensão e obesidade**
- **Caso clínico - Feocromocitoma maligno**
- **Princípios de pesquisa clínica**
Estudos ecológicos e transversais
- **O fumo como fator de risco cardiovascular**
- **Indicações e limitações da monitorização ambulatorial da pressão arterial**
- **Recombinação genética II**

O cotidiano ensina que os responsáveis por qualquer iniciativa são sempre os primeiros a homenagear suas obras com elogios e palavras de otimismo.

Para nós, que desde o início nos envolvemos no projeto da revista **HIPERTENSÃO**, órgão oficial de divulgação da Sociedade Brasileira de Hipertensão, a reação não poderia ser diferente. Afinal, seu número inaugural foi recebido com enorme carinho e entusiasmo tanto pelo membros associados da SBH como pelos demais leitores de outras Especialidades.

As expressões de apoio vindas através de todos os meios de comunicação (telefone, fax, e-mail etc.) foram igualmente gratificantes, indicando que iniciamos nosso trabalho como editora no caminho certo.

A participação de alguns dos principais nomes no estudo das afecções cardiovasculares, em nosso meio, foi certamente valiosa e responsável em grande parte por essa recepção tão animadora.

Cumpre-nos agora apresentar o segundo número da revista que, a exemplo do anterior, seguirá o mesmo padrão editorial, valorizando, em particular, as áreas de pesquisas básicas e clínicas. Trata-se de uma tentativa que, dentro de uma linha seqüencial, vai procurar oferecer abordagens amplas e mais profundas sobre os assuntos programados.

A presente edição começa com o desafio sempre preocupante da resistência insulínica e dos binômios "hipertensão arterial & diabete melito" e "hipertensão & obesidade" associações de fatores de risco cardiovascular de indiscutível importância clínica - veja detalhes a partir da **pág. 50**.

O **Caso Clínico** focaliza, por sua vez, o problema de como manejar o feocromocitoma maligno em mulher grávida. Será que a paciente sobreviveu? Analise a resposta a partir da **pág. 73**.

No campo dos **Princípios de Pesquisa Clínica** é discutida a importância dos estudos ecológicos e transversais, com verdades sobre a ingestão de vinhos ou a influência da HVE no descenso noturno das cifras pressóricas, por exemplo - **pág. 77**.

O fumo como fator de risco cardiovascular vem logo a seguir, mostrando que deve-se contribuir de forma decisiva para ajudar o paciente a abandonar o tabagismo - **pág. 80**.

A constante expansão do uso da MAPA na rotina do atendimento clínico em diversas Especialidades é valorizada com objetividade, em um artigo incisivo que começa na **pág. 85**.

Finalmente, o trabalho sobre recombinação genética aborda o isolamento e análise de genes, confirmando que, por meio de técnicas específicas, estes elementos podem ser cortados em mais de mil pedaços de DNA. Confira na **pág. 87**.

Como se observa, este segundo número da revista **HIPERTENSÃO**, com o apoio de Merck Sharp & Dohme, segue seu planejamento editorial de oferecer um conjunto de informações diversificadas, mas sempre de grande interesse prático.

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

Insulina - Aspectos Fisiológicos	46
Resistência à Insulina e Hipertensão Arterial: Relevância Clínica	50
Hipertensão Arterial e Diabetes Mellito	55
Hipertensão e Obesidade	61
Caso Clínico - Feocromocitoma Maligno	73
Princípios de Pesquisa Clínica: Estudos Ecológicos e Transversais	77
O Fumo como Fator de Risco Cardiovascular	80
Indicações e Limitações da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial	85
Recombinação Genética II	87
Agenda 1998	90

HIPERTENSÃO

Revista da Sociedade
Brasileira de Hipertensão

EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO

DR. OSWALDO L. RAMOS
DR. EMILIO FRANCISCETTI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA

DR. FLÁVIO D. FUCHS
DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM

FATORES DE RISCO

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES
DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

AValiação DA PRESSÃO ARTERIAL

DR. DÉCIO MION JR.
DR. FERNANDO NOBRE
DR. WILLE OIGMAN

BIOLOGIA MOLECULAR

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER
DR. AGOSTINHO TAVARES
DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FÁCIO

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural

Rua Stella, 515 - Bl. G - CJ. 151 - CEP 04011-002 - S. Paulo - SP

Fone: (011) 572-3822, Fax: (011) 573-6877. E-mail: bg@uol.com.br

Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães - CRMSP 11243 / MTb 8668.

Assessoria Editorial: Marco Barbato, Carla Cristina de S. Natali, Edmundo B. Sales Jr.

Revisão: Luzia Bonifácio, Márcio Barbosa. Coord. de atendimento: Mabel Rigon.



SBH

**Sociedade
Brasileira de
Hipertensão**

DIRETORIA

Presidente

Dr. Armênio C. Guimarães

Vice-Presidente

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Tesoureiro

Dr. Paulo César B. Veiga Jardim

Secretário

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Conselho Científico

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo Vasquez

Dr. Emilio Antonio Francischetti

Dr. Hélio Cesar Salgado

Dr. Hilton de Castro Chaves Júnior

Dr. João Carlos Rocha

Dr. José Márcio Ribeiro

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho

Dr. Osvaldo Kohlmann Júnior

Dr. Oswaldo Luiz Ramos

Dr. Paulo Cesar Brandão Veiga Jardim

Dr. Robson Augusto Souza Santos

Dr. Wille Oigman

Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (011) 284-0215

Fax: (011) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

Home Page: <http://www.sbh.org.br>

Autora:

Dra. Elza Muscelli

*Professora-Doutora da Disciplina de
Medicina Interna, DCM, FCM -
Universidade Estadual de Campinas-SP*

A insulina é um hormônio que tem grande variedade de ações, geralmente iniciadas após sua ligação ao receptor na membrana celular. A seguir descreveremos algumas destas ações, essenciais não apenas para o metabolismo, mas também para diversas funções celulares, muitas das quais ainda pouco entendidas.

Ações metabólicas

Os efeitos insulínicos sobre o metabolismo freqüentemente são decorrentes da ativação ou inibição enzimática, principalmente através de fosforilação e desfosforilação. Como exemplo, podemos citar a glicogênio-sintetase, a fosfoenolpiruvato carboxiquinase, a fosfofrutoquinase, a glicose-6-fosfatase, entre outras. Dessa forma, a insulina interfere na utilização de carboidratos, lipídios e proteínas.

Entre os mais clássicos e conhecidos efeitos da insulina está o transporte da glicose em músculos e tecido adiposo. A insulina inibe a lipólise – evidenciada pela diminuição dos ácidos graxos livres no plasma – fazendo com que a glicose se torne a principal fonte energética pós-prandial com insulinemias fisiológicas. A diminuição da lipólise foi verificada no fígado e no tecido adiposo e é decorrente da inibição da lipase hormônio-sensível. A diminuição dos FFA circulantes indiretamente aumenta a glicólise e diminui a gliconeogênese. No entanto, o tecido adiposo é pouco importante para a captação total de glicose *in vivo*. Ao contrário, a captação muscular de glicose, que em jejum corresponde de 5 a 30% da utilização total, com insulinemia em níveis fisiológicos pós-prandiais chega a 80%, demonstrando a importância do músculo como tecido insulino-sensível (figura 1).

Durante o jejum, na ausência de glicose exógena e com baixas insulinemias plasmática e portal, toda a glicose utilizada é proveniente da produção endógena (EGP). Essa utilização

ocorre principalmente nos tecidos insulino-independentes (cérebro, hemácias, intestino e medula renal). O fígado é o principal órgão envolvido, mas o rim também contribui para a EGP. Cerca de 40% da EGP é dependente de glicogenólise e o restante é proveniente de gliconeogênese. Quase toda a glicose utilizada é oxidada, enquanto com insulinemias elevadas, pós-prandiais, grande parte da glicose é utilizada nas vias não-oxidativas, principalmente para a síntese de glicogênio.

A liberação de glicose endógena em indivíduos normais é totalmente suprimida com insulinemias variáveis de 30 a 60 mU/l, portanto é sensível a pequenos aumentos hormonais, suprimindo-se tanto a glicogenólise como a gliconeogênese. Além disso, a insulina inibe a secreção de glucagon pelas células pancreáticas, e a diminuição do glucagon e o aumento da glicemia contribuem para a supressão da EGP. Estas ações insulinêmicas – supressão da produção endógena de glicose, inibição da lipólise e captação e utilização periférica de glicose (músculo) – são essenciais para o equilíbrio metabólico. Nos indivíduos insulino-resistentes estão comprometidas uma ou várias das vias metabólicas, em variados tecidos e diferentes intensidades.

Quanto às ações insulínicas sobre o metabolismo protéico *in vivo* em humanos, os resultados são discrepantes daqueles *in vitro* e em animais, provavelmente devido às dificuldades técnicas. Os tecidos mais estudados até o momento foram o fígado e o músculo. A hiperinsulinemia em indivíduos normais diminui a concentração plasmática de aminoácidos, sugerindo uma deposição protéica. Neste caso, os estudos sugerem supressão da proteólise e aumento da síntese, especialmente se há aminoácidos disponíveis (às refeições, p.ex.). Foram descritos aumentos de mRNA de muitos aminoácidos, mais uma vez sugerindo maior captação destes para a síntese protéica. Além de afetar os mRNA, a insulina também modifica a transcrição genética, explicando suas ações sobre o crescimento, diferenciação e replicação celulares.

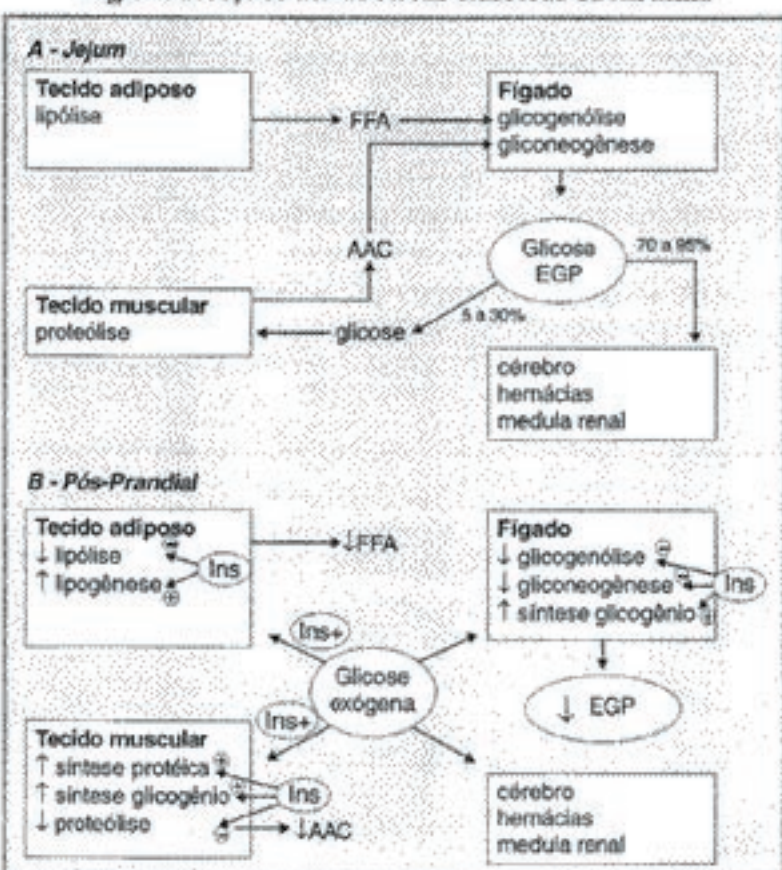
Ações sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Autônomo (SNA)

Embora a insulina não esteja implicada na utilização de glicose pelo SNC, diversos estudos têm evidenciado receptores insulínicos e várias ações deste hormônio em distintas áreas cerebrais.

Os receptores insulínicos do cérebro são, como foi demonstrado por diferentes métodos, tirosinoquinase-ativas e estão concentrados no bulbo olfatório, no núcleo arqueado e, em menores quantidades, nos núcleos ventromedial e lateral do

Endereço para correspondência:
Rua Sacramento, 518 - apto. 163-B
13010-210 - Campinas - SP
Tel.: (019) 788-7766

Figura 1. Ações metabólicas clássicas da insulina



hipotálamo, hipocampo, cerebelo e córtex cerebral. Foram descritos tanto nos neurônios como nos processos dendríticos. Tal como nos tecidos periféricos, a ligação da insulina provocaria sua fosforilação e a de outros substratos em porções tirosina.

Existem evidências de que a insulina agiria como fator de crescimento no cérebro fetal. É pouco provável ação similar no adulto, onde estaria mais relacionada ao transporte de Na^+ no plexo coróide, à hiperpolarização neuronal, diminuição da recaptação de norepinefrina (NE) na fenda sináptica, inibição da liberação do neuropeptídeo Y (NPY), entre outras ações.

Vários autores têm se preocupado em esclarecer os efeitos insulinêmicos nas áreas hipotalâmicas, já que estas regiões são reguladoras da saciedade e da massa adiposa corporal, ou seja, do peso corpóreo. Assim, a estimulação da área ventromedial do hipotálamo (VMH), e principalmente do núcleo paraventricular (NPV), acarreta uma diminuição de ingestão alimentar, enquanto sua destruição produz hiperfagia. A estimulação ou destruição do hipotálamo lateral (HL) acarreta fenômenos opostos a estes.

A administração de insulina localmente no NPV ou no VMH ou sistemicamente, com glicemia mantida, diminui a ingestão calórica, especialmente se o animal se encontra em fase lipogênica. Um dos possíveis mecanismos seria um decréscimo do NPY, já que a insulina diminui o seu mRNA em neurônios do núcleo arqueado, que enviam axônios para o NPV. Sabe-se que o NPY, sintetizado tanto pelo sistema nervoso central quanto periférico, é um potente estimulador do apetite.

Os mecanismos do aumento da NE no hipotálamo pela insulina não estão esclarecidos. É possível que a ativação simpática da termogênese pós-prandial pela insulina também seja intermediada pelo NPY, contribuindo para o controle energético, pois corresponde a cerca de 10% do gasto energético total,

50% dela é não-obrigatória, ou seja, é dependente da ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS).

O efeito da insulina sobre o SNA foi primeiramente observado em animais de experimentação, tanto agudamente como com infusões crônicas. Em seres humanos foi demonstrado através do aumento dose-dependente de catecolaminas plasmáticas, em "clamp" euglicêmico com doses crescentes de insulina, ou através de microneurografia de nervos musculares, sempre em experimentos de curta duração. Esta ação decorre da insulina diretamente e não do metabolismo glicídico. Tem sido relacionada apenas à infusão sistêmica, e não local, de insulina, confirmando que a ativação simpática ocorre no SNC.

Durante "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico, no qual obtivemos insulinemias fisiológicas, pudemos observar um aumento da relação LF/HF na análise espectral da frequência cardíaca. Esta relação é uma evidência indireta do balanço simpático/parassimpático, portanto sugerindo uma ativação simpática insulino-mediada. A diminuição do componente de alta frequência (HF) sugeriu uma desativação parassimpática (dados não-publicados). É possível que estes efeitos insulinêmicos sejam mediados por um aumento do "corticotropin releasing hormone" (CRH), já que este hormônio que induz saciedade, sintetizado e liberado localmente no hipotálamo medial, tem efeitos similares sobre o SNA. Além disso, a resposta do SNS à insulina é abolida com o uso de dexametasona, que por sua vez bloqueia a liberação do CRH. (figura 2)

Alguns estudos, entretanto, sugerem diferenças regionais na ativação simpática em resposta à insulina. Portanto, ainda estamos distantes de um entendimento pleno das ações insulinêmicas em nível de SNC e SNA, dos mecanismos e até mesmo de sua importância fisiopatológica em normais ou em casos de insulino-resistência.

Efeitos sobre o transporte iônico através de membranas

O efeito hipocalêmico da insulina é facilmente verificado em seres humanos com diminuição média de 0,5 mE nos níveis plasmáticos de K^+ durante teste de tolerância oral à glicose após refeição mista ou "clamp" hiperinsulinêmico. Este efeito, secundário à ativação da Na^+K^+ ATPase, e independente do transporte de glicose, foi demonstrado nas mais variadas células, e nestas situações ocorre principalmente no músculo, fígado e rim. Convém lembrar a grande importância da Na^+K^+ ATPase, enzima da membrana citoplasmática, essencial no controle das concentrações iônicas intracelulares baixas de Na^+ e altas de K^+ , e portanto essencial na manutenção do potencial de membrana. Diversos substratos são cotransportados ou contratransportados com o Na^+ , secundariamente à ativação desta ATPase. É um transporte ativo que utiliza ATP citosólico em grande escala, chegando a consumir de 5 até 40% da energia despendida em condições basais.

Os mecanismos pelos quais a insulina ativa a Na^+K^+ ATPase, com subsequente hiperpolarização da membrana celular, ainda não foram totalmente elucidados e podem diferir conforme o tipo de célula estudada. Foram demonstrados ou sugeridos: a) aumento do Na^+ intracelular $[\text{Na}^+]_i$ decorrente de uma ativação inicial do

antiporte Na^+/H^+ , ou do aumento do cotransporte $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Cl}^-$ pela insulina ou ainda da ativação de um canal de Na^+ sensível à insulina. O aumento do $[\text{Na}^+]_i$, por sua vez, ativaria a bomba Na^+/K^+ . b) aumento da afinidade da $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ ao Na^+ na superfície interna. c) mobilização de moléculas da enzima para a membrana plasmática, portanto, ativação de bombas inativas. d) ativação de fosfatases modificando a atividade da bomba Na^+/K^+ , principalmente em células musculares.

Vários experimentos demonstraram que para a ativação da bomba Na^+/K^+ pela insulina são necessários os receptores insulínicos e membranas plasmáticas íntegras, além do suprimento energético. Entre os sinais intracelulares pelos quais a insulina regula a atividade da $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ estão a adenosina 3',5' monofosfato cíclico (AMPC), a proteína Kinase A, a proteína Kinase C e a concentração intracelular de Ca^{++} livre.

Outros transportes iônicos modificados pela insulina são o antiporte Na^+/H^+ como já citado acima e o transporte de Ca^{++} . Assim, foram descritos um aumento da liberação de Ca^{++} das organelas citoplasmáticas e estimulação da $\text{Ca}^{++} \text{ATPase}$ da membrana celular, aumentando o efluxo de cálcio. Esta estimulação pode ser causada por fosforilação da enzima ou por mudanças agudas no conteúdo de fosfolípidos da membrana citoplasmática. A atividade desta ATPase é importante para a oxidação de glicose e lipogênese dependentes da insulina. É preciso ressaltar ainda que os níveis de cálcio intracelulares são essenciais no controle da secreção de insulina. Portanto, existe uma forte inter-relação da secreção de insulina, suas ações e seu efeito sobre o cálcio intracelular. Por outro lado, o aumento da troca Na^+/H^+ alcaliniza o meio intracelular, podendo contribuir para estimular a síntese proteica e a proliferação celular.

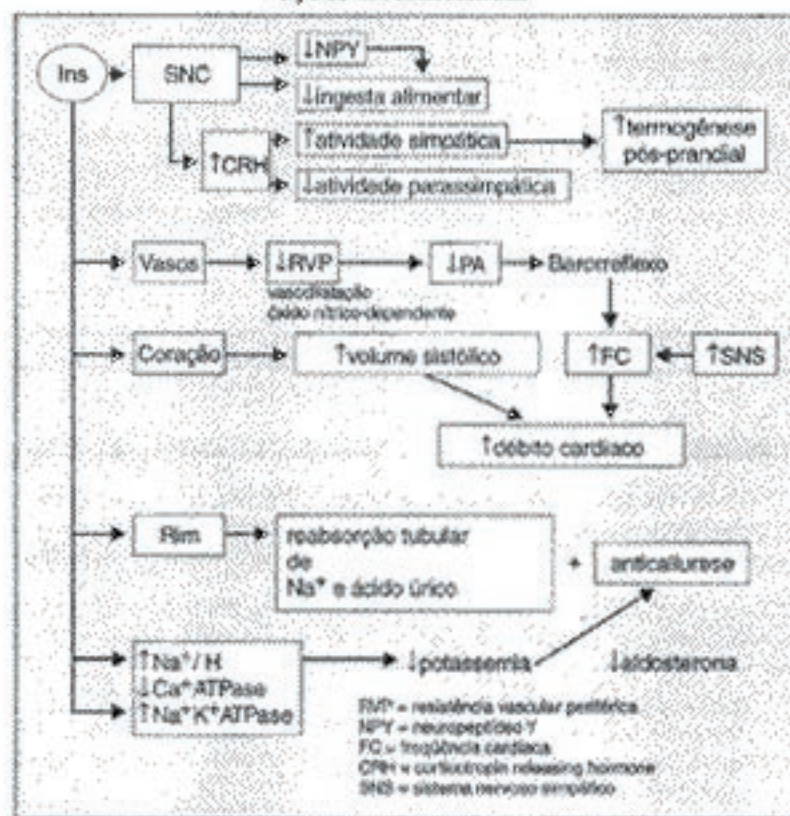
Todos esses efeitos sobre o transporte iônico celular ocorrem com insulinemias fisiológicas e têm sido demonstrados em experimentos agudos. Os efeitos crônicos não são bem conhecidos, especialmente em portadores de resistência à insulina/hiperinsulinemia.

Ações cardiovasculares

Como consequência da ativação simpática deveríamos observar um aumento pressórico após infusão de insulina. No entanto, verifica-se uma pequena diminuição da pressão arterial diastólica ao redor de 3-4 mmHg em indivíduos normais. Em pacientes nos quais não ocorre aumento concomitante da atividade simpática, a administração de insulina reduz a pressão arterial. Vários estudos utilizando termodiluição, pletismografia ou diluição de corantes, como medidas do fluxo vascular, relataram respostas controversas. Foram observados desde aumentos significantes a nenhuma resposta. A vasodilatação decorrente da insulina não é abolida com o uso de propranolol, atropina ou prazosina, portanto não deve ser mediada pelo sistema nervoso simpático ou parassimpático. É, porém, bloqueada pelo inibidor da síntese de óxido nítrico, N-monometil arginina (LNMMA), sugerindo que a vasodilatação da insulina é dependente da síntese de óxido nítrico.

Os mecanismos da ação insulinêmica vascular também não estão esclarecidos. Outra possibilidade seria o aumento da atividade da $\text{Ca}^{++} \text{ATPase}$ na parede vascular, aumentando o efluxo de cálcio, conforme já discutido. Em pacientes insulino-

Figura 2. Esquema simplificado de algumas ações insulinêmicas



resistentes ou em insulinopênicos esta ação poderia estar prejudicada, portanto, ocorreria aumento do Ca^{++} intracelular e do tônus vascular. A hiperpolarização da membrana pela ativação da $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ pode reduzir o influxo de cálcio, diminuindo a contratilidade.

Até o momento são muito controversas as interações da insulina com substâncias vasopressoras, como a angiotensina II ou a fenilefrina, sugerindo-se entretanto uma atenuação de suas ações, contribuindo para a vasodilatação. Em sentido inverso, alguns trabalhos têm demonstrado que a angiotensina II pode melhorar a sensibilidade periférica à insulina sem modificar a produção hepática de glicose.

Em adição, em vasos se descreveram as seguintes ações insulinêmicas: proliferação das células musculares lisas e de fibroblastos; aumento da captação e esterificação do LDL por macrófagos e musculatura lisa subintimal; aumento dos fatores de crescimento derivados das plaquetas e de outros fatores de crescimento; aumento da síntese de tecido conjuntivo; diminuição na esterificação e remoção do colesterol da região subintimal.

Paralelamente à diminuição da resistência vascular periférica, a insulina aumenta o débito cardíaco através de elevação do volume sistólico e da frequência cardíaca de forma dose-dependente. É provável que esses efeitos resultem do conjunto de ação direta sobre o miocárdio, da ativação simpática, bem como de modificações do barorreflexo.

Efeitos renais da insulina

Sabe-se que a insulina tem efeito antinatriurético por ação direta no rim. Isso foi demonstrado em estudos de perfusão de segmentos tubulares, como de rins isolados, e *in vivo* tanto em animais de experimentação como em humanos. Os locais de ação e os mecanismos não foram po-

rém totalmente elucidados: o fluxo plasmático renal e a resistência vascular não se modificam sob infusão de insulina. Por outro lado, tem-se relatado desde nenhuma modificação até aumento ou diminuições discretas da filtração glomerular sob insulinização, ressaltando que a ação seja predominantemente tubular.

Quanto ao sítio tubular de ação insulinêmica, os resultados sugerem principalmente as porções distais do nefron, embora tenham sido relatados efeitos tanto no túbulo proximal quanto na alça ascendente de Henle e nos túbulos coletores. É provável que tais ações sejam secundárias às modificações do transporte iônico celular (antiporte Na^+/H^+ e Na^+K^+ ATPase) nas células tubulares. É preciso lembrar que esses efeitos são independentes da reabsorção de glicose, cotransportada com o Na^+ em túbulo proximal.

Paralelamente à reabsorção de Na^+ , verifica-se uma anti-

uricosúria ao redor de 30% do clearance e excreção fracionais iniciais. Tanto a reabsorção de Na^+ como a de ácido úrico são mantidas em pacientes resistentes à insulina, como verificamos em hipertensos e obesos. É possível, desta forma, devido à hiperinsulinemia associada, que contribua para o aumento do Na^+ corporal e para a hiperuricemia frequentes nesses pacientes.

Conclusão

Em função dos vários efeitos da insulina, pode-se facilmente concluir que a hipoinsulinemia, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia presentes em várias patologias humanas, podem alterar a função de diversos órgãos e sistemas. E ainda, que uma melhor compreensão de suas ações é essencial para o tratamento adequado dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. JARVINEN HY. Action of insulin on glucose metabolism in vivo. In *Clin. Endocr. and Metab.: Insulin Resistance and Metabolism*. Ed Ferrannini E. p. 903-28, 1993.
2. GRANNER DK. Hormones of the pancreas & gastrointestinal tract. In *Harper's Biochemistry*. Ed Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. p. 581-98, 1996.
3. BIOLO G, WOLFE RR. Insulin action on protein metabolism. In *Clin. Endocr. and Metab.: Insulin Resistance and Metabolism*. Ed Ferrannini E. p. 989-1006, 1993.
4. EWART HS, KLIP A. Hormonal regulation of the Na^+/K^+ -ATPase: mechanisms underlying rapid and sustained changes in pump activity. *Am. J. Physiol.*, v. 269 (Cell Physiol.), p. C295-C311, 1995.
5. LEVY J, GAVIN III JR, SOWERS JR. Diabetes Mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am. J. Med.*, v. 96, p. 260-73, 1994.
6. ZEMEL MB, JOHNSON BA, AMBROZY SA. Insulin-stimulated vascular relaxation. Role of Ca^{2+} -ATPase. *Am. J. Hypertens.*, v. 5, p. 637-41, 1992.
7. EPSTEIN M, SOWERS JR. Diabetes Mellitus and hypertension. *Hypertension*, v. 19, p. 403-18, 1992.
8. MORRIS DM, DONNELLY R. Angiotensin II: an insulin-sensitizing vasoactive hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 81(4), p. 1303-08, 1996.
9. MOREAU P, LAMARCHE L, K-LAFLAMME A, CALDERONE A, YAMAGUCHI N, CHAMPLAIN J. Chronic hyperinsulinaemia and hypertension: the role of the sympathetic nervous system. *J. Hypertens.*, v. 13, p. 333-40, 1995.
10. LANDSBERG L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension*, v. 19(1), p. 161-166, 1992.
11. SCHWARTZ MW, FIGLEWICZ DP, BASKIN DG, WOODS SC, PORTE JR D. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. In *Endocrine Reviews Monographs. The endocrine pancreas, insulin action and diabetes*. Ed. Louis E. Underwood, 1994.
12. SCHERRER U, VOLLENWEIDER P, RANDIN D, JÉQUIER E, NICOD P, TAPPY L. Suppression of insulin induced sympathetic activation and vasodilatation by dexamethasone in humans. *Circulation*, v. 88, p. 388-94, 1993.
13. SCHERRER U, RANDIN D, VOLLENWEIDER P, JÉQUIER E, NICOD P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J. Clin. Invest.*, v. 94, p. 2511-15, 1994.
14. BARON AD. Cardiovascular actions of insulin in humans. Implications for insulin sensitivity and vascular tone. In *Clin. Endocr. and Metab.: Insulin Resistance and Metabolism*. Ed Ferrannini E. p. 961-87, 1993.
15. MUSCELLI E, NATALIA, BIANCHI A, BIGAZZI R, QUIÑONES G, SIRONI AM, FRASCERRA S, CIOCIARO D, FERRANNINI E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, v. 9, p. 746-52, 1996.
16. BIANCHI S, BIGAZZI R, QUIÑONES GA, MUSCELLI E, BALDARI G, PECORIN N, CIOCIARO D, FERRANNINI E. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanisms. *Hypertension*, 26, p. 789-95, 1995.
17. QUIÑONES-GALVAN A, FERRANNINI E. Renal effects of insulin in man. *J. Nephrol.*, v. 10(4), p. 188-91, 1997.

Resistência à insulina e hipertensão arterial: relevância clínica

Autor:

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

*Professor Adjunto da Disciplina de
Nefrologia - UNIFESP/EPM*

Introdução

Modernamente a hipertensão arterial, entidade clínica multifatorial, é definida como síndrome que se caracteriza pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas e hormonais e a fenômenos tróficos (hipertrofias cardíaca e vascular).

Entre as alterações metabólicas e hormonais destaca-se a resistência à insulina, cuja importância clínica está no fato de ser o elo entre várias patologias, tais como hipertensão arterial, obesidade e diabetes melito. Nestas três patologias, que frequentemente se encontram associadas em um mesmo indivíduo, a sensibilidade periférica à ação da insulina está diminuída¹⁻⁵.

A redução da sensibilidade à insulina nesses indivíduos gera menor captação de glicose pelos tecidos periféricos (especialmente células musculares), levando ao longo do tempo à intolerância à glicose, que em geral evolui para o estado diabético clinicamente instalado.

Ao mesmo tempo, em decorrência da menor captação de glicose, ocorre como resposta maior secreção de insulina pelo pâncreas. A hiperinsulinemia gerada aumenta a lipogênese, acarretando sobrepeso e posteriormente obesidade. Por outro lado, a obesidade agrava a condição de resistência à insulina, criando-se assim um círculo vicioso¹.

Além disso, em decorrência das múltiplas ações da insulina, a hiperinsulinemia pode explicar pelo menos em parte a fisiopatogenia do aumento dos níveis tensionais⁴.

Com frequência, observa-se também nesses pacientes o aparecimento de moléstias cardiovasculares, como coronariopatia e hipertrofia ventricular esquerda. Esses eventos morbidos são devidos, ainda que em parte, à hiperinsulinemia, visto a insulina influenciar tanto o metabolismo lipídico quanto o crescimento celular.

Esse corolário de sinais e sintomas (quadro I) é conhecido como síndrome X, sendo a resistência a insulina/hiperinsulinemia o elemento central.

QUADRO 1

SÍNDROME X

Resistência à Insulina / Hiperinsulinemia

Hipertensão Arterial

Obesidade

Intolerância à Glicose / Diabetes Melito

Dislipidemia

Doença Coronária

Fenômenos tróficos: hipertrofia de ventrículo esquerdo e vascular

Resistência à insulina: conceito

Podemos definir resistência à insulina como uma condição genética ou adquirida, na qual concentrações fisiológicas de insulina provocam resposta subnormal no que se refere à captação de glicose pelas células, especialmente as musculares.

Em consequência da menor captação de glicose torna-se necessária maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção de níveis glicêmicos normais, aumentando-se assim os níveis circulantes de insulina. Portanto, caracteristicamente a situação de resistência à insulina se acompanha de hiperinsulinemia.

É importante lembrarmos nas situações de resistência à insulina que:

a) nem todas as células do organismo se mostram resistentes à ação desse hormônio. Resistência à insulina tem sido demonstrada apenas em células musculares, hepáticas e gordurosas⁴.

Endereço para correspondência:

Disciplina de Nefrologia-UNIFESP-EPM
Rua Botucatu, 740
04023-900 - São Paulo - SP
Tel.: (011) 574-6300 - Fax: (011) 573-9652

b) nessas células a resistência à ação da insulina se limita à captação e ao armazenamento da glicose. Não se observa, em geral, resistência às outras funções da insulina, tais como transporte de íons, efeitos sobre o metabolismo lipídico, sobre a atividade do sistema nervoso simpático e crescimento celular. Aliás, essas funções, em decorrência da hiperinsulinemia, estão até exacerbadas⁴.

Resistência à insulina e hipertensão arterial

A associação entre hiperinsulinemia e aumento dos níveis tensionais foi pela primeira vez descrita por Welborn et al. em 1966. Seguiram-se a esse estudo pioneiro inúmeros estudos epidemiológicos que demonstram a associação entre obesidade, resistência à insulina e hipertensão arterial. Atualmente sabe-se que cerca de 50% dos pacientes portadores de hipertensão arterial essencial apresentam algum grau de resistência à insulina³⁻⁵.

É interessante notar que a presença de obesidade ou diabetes melito não é obrigatória para que a resistência à insulina se associe à hipertensão arterial. Assim, vários estudos mostram que mesmo os pacientes hipertensos essenciais magros podem apresentar resistência à insulina³⁻⁵.

O quadro 2 apresenta algumas situações clínicas nas quais se observa com muita frequência resistência à insulina e hipertensão arterial.

QUADRO 2

RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hipertensão Arterial Essencial

Obesidade

Intolerância à Glicose

Diabetes Melito tipo 2

Filhos não-diabéticos de pais com Diabetes Melito tipo 2

Acromegalia

Síndrome de Cushing

Uremia

Gravidez

Alcoolismo

Drogas: estrógeno, glicocorticóides, esteróides anabolizantes

Resistência à insulina: mecanismos hipertensores

Nos últimos anos tem sido grande o interesse na hipótese de que a resistência à insulina, bem como a hiperinsulinemia, contribuam para a patogênese da hipertensão arterial.

Um papel para hiperinsulinemia na gênese da hipertensão arterial encontra apoio, por exemplo, em demonstrações de que pacientes obesos submetidos ao treinamento físico, que sabidamente melhora a sensibilidade à insulina, também têm reduzida a pressão arterial⁶.

Essas observações são verdadeiras também para situações de hipertensão arterial associada a resistência à insulina, mas sem obesidade. Assim, em nossos laboratórios, trabalhando com hipertensão arterial induzida por glicocorticóide (que se acompanha de resistência à insulina, mas não de obesidade) em ratos, demonstramos que o exercício físico melhora a sensibilidade à insulina, reduz a atividade do sistema nervoso simpático e diminui a pressão arterial⁶.

Os mecanismos fisiopatogênicos propostos⁴ até o momento para explicar como a resistência à insulina/hiperinsulinemia poderia participar do desenvolvimento e manutenção de níveis tensionais elevados são:

1 - aumento da reabsorção de sódio pelo rim;

2 - aumento da atividade simpática;

3 - aumento de crescimento celular;

4 - interferência no transporte iônico celular, acarretando aumento na concentração intracelular de sódio e cálcio, gerando portanto aumento na excitabilidade celular.

Os três primeiros mecanismos representam ações normais da insulina que estão exacerbadas devido à hiperinsulinemia. Já o quarto mecanismo representa uma resposta alterada em consequência do estado de resistência à insulina. Essa alteração em nível da célula muscular lisa vascular determina vasoconstrição.

Entretanto existe ainda na literatura certo grau de controvérsia quanto à importância da hiperinsulinemia ser o fator gerador ou mantenedor de níveis tensionais elevados, uma vez que a insulina na realidade tem ação vasodilatadora, como já demonstrada em voluntários normais. Essa capacidade vasodilatadora é pelo menos em parte contrabalanceada pelo aumento da atividade simpática que ocorre sempre nas situações de hiperinsulinemia. Mais ainda, situações clínicas que cursam com hiperinsulinemia, como o insulinoma e a síndrome de ovários policísticos, não apresentam níveis tensionais elevados.

Assim, tem sido aventada a possibilidade de que na condição de hiperinsulinemia a elevação da pressão arterial só ocorra na dependência de fatores genéticos ou adquiridos predisponentes ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Nessa situação, a capacidade vasodilatadora da insulina estaria reduzida, sendo insuficiente para contrabalancear o aumento da atividade simpática.

Demonstramos em nossos laboratórios que a capacidade vasodilatadora da insulina se faz através de prostaglandinas vasodilatadoras, óxido nítrico e principalmente bradicinina, uma vez que ratos normais submetidos a hiperinsulinemia somente

passaram a apresentar aumentos da pressão arterial quando uma ou mais dessas substâncias estavam bloqueadas⁷. Alterações da ação, síntese e liberação desses hormônios vasodilatadores têm sido demonstradas em pacientes com hipertensão arterial essencial. Assim, é possível que em indivíduos que apresentam essas alterações (de origem genética ou adquirida) o desenvolvimento de resistência à insulina/hiperinsulinemia determine aumento dos níveis tensionais⁷.

Uma outra relação interessante entre os hormônios vasodilatadores e a síndrome de resistência à insulina é a possibilidade de um papel para a falta ou menor ação dessas substâncias no desenvolvimento da própria resistência à insulina. Assim, observamos em nossos experimentos com ratos normais que o bloqueio da bradicinina reduz de forma importante a sensibilidade à insulina, fazendo supor que indivíduos com deficiência desse sistema vasodilatador pudessem apresentar resistência à insulina com conseqüente hiperinsulinemia⁷. A hiperinsulinemia promoveria aumento da atividade simpática que não seria adequadamente contrabalanceada pela deficiência do efeito vasodilatador da bradicinina, resultando em vasoconstrição e aumento da pressão arterial. Essa hipótese encontra apoio nas observações de que o aumento da sensibilidade à insulina induzido pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina está relacionado à menor degradação da bradicinina⁸.

Por outro lado não se pode descartar a possibilidade de que a resistência à insulina também possa ser secundária à elevação da pressão arterial. Assim, tem sido sugerido que a hipertensão arterial, ao determinar a longo prazo alterações vasculares com diminuição do leito capilar no músculo esquelético, principal sítio de ação da insulina, acaba prejudicando a difusão da glicose para as células e conseqüentemente a ação da insulina^{1,4}. Além disso, para alguns autores é possível que a elevação da pressão arterial e a resistência à insulina decorram de um aumento primário da atividade simpática. O desenvolvimento da hiperinsulinemia aumentaria ainda mais a atividade simpática, criando-se assim um círculo vicioso⁴. Essa hipótese ajudaria a explicar por que nem todo hipertenso apresenta resistência à insulina, uma vez que é conhecido que a atividade simpática é variável na hipertensão arterial essencial.

Portanto, fica claro, embora com certa controvérsia, a inter-relação dos mecanismos vasoativos constritores e dilatadores e a síndrome de resistência à insulina.

Resistência à insulina/hiperinsulinemia Dislipidemia e doença coronariana

A hiperinsulinemia vem sendo considerada um fator de risco independente para a doença arterial coronariana^{1,2,4,5}. Assim, no "Helsinki Policeman Study", em que 1.059 homens entre 30 e 59 anos de idade foram avaliados num período de cinco anos, observou-se uma das maiores incidências de infarto do miocárdio não-fatal e de mortes por doença coronariana entre os indivíduos que apresentavam níveis séricos de insulina no quintil superior, tanto na condição de jejum como após sobrecarga de glicose.

O aumento da doença coronariana na situação de hiperinsulinemia decorre:

1 - das múltiplas alterações que o hormônio acarreta no perfil lipídico, tais como aumento dos triglicérides, redução do HDL-colesterol e aumento da relação LDL-colesterol/HDL-colesterol;

2 - das alterações vasculares tróficas, como proliferação de células musculares lisas e aumento da síntese de tecido conectivo, criando assim condições para formação de placas ateroscleróticas. Experimentalmente tem sido demonstrado que a administração de insulina a ratos por longos períodos provoca lesões ateroscleróticas em nível da aorta sem necessidade de se administrarem rações ricas em colesterol.

Quando, na evolução, o paciente desenvolve intolerância à glicose, esse processo se torna acelerado.

Resistência à insulina e os anti-hipertensivos

Tem sido demonstrado de maneira clara em diversos estudos epidemiológicos que o tratamento da hipertensão arterial reduz o risco de acidentes vasculares encefálicos, hipertensão maligna, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Entretanto, esses benefícios são menos evidentes com respeito à redução de eventos coronarianos.

Como alguns agentes anti-hipertensivos podem agravar ou induzir estados de resistência à insulina, é possível que o menor benefício do tratamento anti-hipertensivo para a doença coronariana esteja relacionado a tal fato. Assim, torna-se importante analisar o impacto de cada classe de anti-hipertensivo sobre a sensibilidade à insulina.

A - Diuréticos: tem sido amplamente demonstrado que os diuréticos tiazídicos aumentam a resistência à insulina e podem diminuir a secreção pancreática de insulina, efeitos que podem levar à intolerância à glicose ou mesmo ao diabetes⁹. Recentemente demonstramos que este efeito ocorre mesmo quando se utilizam baixas doses de tiazídico¹⁰. Em doses mais elevadas esse efeito é ainda mais evidente⁹. Os diuréticos tiazídicos podem também aumentar o LDL e o VLDL-colesterol.

Os mecanismos envolvidos na redução da sensibilidade à insulina induzida pelos diuréticos incluem a hipocalcemia (mesmo quando pouco intensa) e o aumento na atividade do sistema nervoso simpático.

B - Betabloqueadores: esses agentes, especialmente aqueles sem atividade simpatomimética intrínseca, podem agravar a resistência à insulina^{11,12}. Alteram também o perfil lipídico: aumentam os níveis de triglicérides e reduzem o HDL-colesterol.

A fisiopatogenia da piora da sensibilidade à insulina quando se emprega betabloqueador decorre possivelmente do predomínio da atividade alfaadrenérgica com diminuição do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética. As observações de que betabloqueadores com atividade simpatomimética intrínseca alteram pouco ou não afetam a sensibilidade à insulina corroboram esta hipótese.

C - Alfa bloqueadores: tem sido demonstrado de forma consistente que a prazosina, principal representante dessa classe de anti-hipertensivos, é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina e de bloquear a ativação simpática induzida pela insu-

lina¹³. Ao mesmo tempo, esse hipotensor tem ação benéfica sobre o perfil lipídico, reduzindo os níveis do colesterol total. A ação benéfica dessa classe^{13,14} sobre o metabolismo dos carboidratos decorre da sua ação de bloqueio da atividade alfa-adrenérgica vasoconstritora, aumentando o fluxo sanguíneo para a musculatura.

D - Simpatolíticos de ação central: são escassos os resultados para alfametildopa e clonidina e mostram um perfil neutro. Em estudo recente, demonstrou-se melhora da sensibilidade à insulina com o uso do inibidor do receptor imidazolidínico, a moxonidina.

E - Antagonistas dos canais de cálcio: em geral essa classe de anti-hipertensivos tem perfil neutro sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos¹². Como exceção, tem sido demonstrada piora da sensibilidade à insulina com os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos de ação curta (ex.: nifedipina), possivelmente em decorrência da grande estimulação simpática secundária que essas formulações acarretam.

F - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina: melhora da sensibilidade à insulina tem sido observada com alguns inibidores da ECA, como captopril, cilazapril e benazepril. Para o enalapril, existem resultados variáveis na literatura, neutros ou benéficos. Em relação ao metabolismo

lipídico, essas drogas têm apresentado perfil neutro, e, em associação com diuréticos, minimizam os efeitos deletérios dos tiazídicos^{15,16}.

O mecanismo para a melhora da sensibilidade à insulina induzida por essas drogas parece estar na dependência da menor degradação da bradicinina.

G - Antagonistas do receptor da angiotensina II: para esse grupo de drogas os dados atualmente disponíveis são escassos relatos de efeito neutro ou de melhora da sensibilidade à insulina. Quanto aos lipídeos, tais drogas também parecem ser neutras.

Assim, a escolha do anti-hipertensivo deve levar em conta os efeitos sobre os diferentes metabolismos, especialmente para pacientes que já apresentam distúrbios metabólicos evidentes ou pertencem a um grupo de risco.

Em resumo, resistência à insulina e hiperinsulinemia são freqüentes em associação com hipertensão arterial e constituem um fator de risco cardiovascular adicional especialmente para a doença coronariana. Os diferentes agentes anti-hipertensivos afetam de forma diversa a resistência à insulina. Piora da sensibilidade à insulina induzida por alguns anti-hipertensivos pode ao longo do tempo diminuir o impacto benéfico do tratamento da hipertensão arterial.

Referências bibliográficas

1. MODAN J, HAKIN H, ALMOG S, LUSKY A, ESHOLA, SHEFI M, SHIFRIT A, FUCHS Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.*, v. 75, p. 809-17, 1985.
2. DE FRONZO RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*, v. 35, p. 89-397, 1992.
3. FERRANNINI E, BUZZIGOLI G, BONADONNA R, GIORICO MA, OLEGGINI M, GRAZIADEI L, PEDRINELLI R, BRANDI L, BEVILACQUA S. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, v. 317, p. 350-7, 1987.
4. FERRARI P, WEIDMANN P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J. Hypert.*, v. 8, p. 491-500, 1990.
5. FERREIRA SRG; ZANELLA MT; KOHLMANN JR O; MEZZOMO NF; RIBEIRO AB. Hypertension and glucose metabolism disturbance. *Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, v. 102, p. 35-40, 1995.
6. LIMA MDA; GINOZA; TAVARES A; DUFLOTH D; MICHELIN L; RIBEIRO AB; KOHLMANN JR O. Methylprednisolone-induced hypertension in rats: effects of diminished insulin sensitivity. *J. Hypert.*, v. 11, suppl 5, p. 660, 1993.
7. KOHLMANN JR O; NEVES FAR; GINOZA M; TAVARES A; CESARETI ML; ZANELLA MT; RIBEIRO AB; GAVRAS I; GAVRAS H. Role of bradykinin in insulin sensitivity and blood pressure regulation during hyperinsulinemia. *Hypertension*, v. 25, p. 1003-7, 1995.
8. TOMIYAMA H, KUSHIRO T, ABETA H, ISHII T, TAKAHASHI A, FURUKAWA L, ASAGAMI T, HINO T, SAITO F, OTSUKA Y, KURUMATANI H, KOBAYASHI F, KANMATSUSE K, KAJIWARA N. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension*, v. 23, p. 450-5, 1994.
9. PLAVINIK FL, RODRIGUES CIS, ZANELLA MT, RIBEIRO AB. Hypokalemia, glucose intolerance and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension*, v. 19, suppl 2, p. II-26 - II-29, 1992.
10. ZANELLA MT; BATISTA M; COSTA CHRM; KOHLMANN NEB; KOHLMANN JR O; RIBEIRO AB. Captopril comparado a clortalidona no tratamento da hipertensão essencial: efeitos sobre a tolerância a glicose e insulinemia. *Arg. Bras. Cardiol.*, v. 67 (I), p. 47-52, 1996.
11. POLLARE T, LITHELL H, SELINUS I, BERNE C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br. Med. J.*, v. 298, p. 1152-57, 1989.

12. CADAVAL RAM, PLAVNIK FL, KOHLMANN NE, KOHLMANN JR O, RIBEIRO AB, ZANELLA MT. An open comparative study of the effects of amlodipine and propranolol on insulin sensitivity in hypertensive patients with android obesity. *Eur. J. Clin. Res.*, v. 8, p. 289-98, 1996.
13. POLLARE T, LITHELL H, SELINUS I, BERNE C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia*, v. 31, p. 415-20, 1988.
14. LIMA MDA; KOHLMANN NEB; NEVES FAR; ZANELLA MT; RIBEIRO AB; KOHLMANN JR O. Uradipil compared with diuretics in the treatment of mild-to-moderate essential hypertensive patients: effects on glucose metabolism, insulin sensitivity, and lipid profile. *Blood Pressure*, v. 3, suppl 4, p. 53-6, 1994.
15. NEVES FAR; MEZZOMO NF; KOHLMANN NEB; KOHLMANN JR O; ZANELLA MT; RIBEIRO AB. Tolerância a glicose e secreção de insulina em pacientes com hipertensão arterial essencial: efeito do Enalapril. - *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 62(1), p. 1-5, 1994.
16. KOHLMANN JR O, MEZZOMO N; KOHLMANN NEB; PANSARD H; ZANELLA MT; RIBEIRO AB. O uso do cilazapril no tratamento da hipertensão arterial essencial leve a moderada: efeito sobre a sensibilidade a insulina. *J. Bras. Nefrol.*, v. 16, suppl 3, p. S323-S327, 1994.

Hipertensão arterial e diabetes melito

Autores:

Dra. Maria Teresa Zanella*

Professora Titular - Disciplina de Endocrinologia - UNIFESP/EPM

Dra. Sandra Roberta G. Ferreira

Professora Adjunta Livre-Docente - Departamento de Medicina Preventiva - UNIFESP/EPM

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Professor Titular - Chefe da Disciplina de Nefrologia - UNIFESP/EPM

Introdução

A hipertensão arterial e o diabetes melito constituem dois importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica e renal. Numerosos estudos epidemiológicos demonstram que a hipertensão é aproximadamente duas vezes mais freqüente nos indivíduos com alterações no metabolismo dos carboidratos quando comparados com a população geral¹. A prevalência de hipertensão aumenta com a idade e a duração do diabetes, sendo que a coexistência das duas doenças implica risco duplicado de morte por evento cardiovascular.

É relativamente mais freqüente no diabetes tipo 1 dependente de insulina (DM1), nos quais ocorre em associação com a doença renal. No diabetes tipo 2 (DM2) o diagnóstico de hipertensão muitas vezes é feito no momento em que se faz o diagnóstico do diabetes, e a prevalência de hipertensão nesta população aumenta de forma acentuada com o aparecimento da proteinúria. Entretanto, a hipertensão não se acha exclusivamente associada à nefropatia, como ocorre no DM1. O estado de resistência à insulina parece contribuir não só para o desenvolvimento da hiperglicemia como também para a elevação dos níveis pressóricos.

Como na população geral, antes da quinta década de vida a hipertensão ocorre com maior freqüência nos diabéticos do sexo masculino, tornando-se mais freqüente nas mulheres após a quinta década de vida. As duas doenças são mais comuns em negros do que em brancos, e a prevalência de ambas as condições associadas é quase duas vezes maior na população negra do que na branca. Também as duas doenças são mais freqüentes entre aqueles de condições sócio-econômicas precárias.

Hipertensão arterial no DM1

A hipertensão no indivíduo com DM1 comumente não é surpreendida até que se detecte comprometimento renal. A nefropatia diabética se desenvolve em 35 a 45% dos pacientes com DM1², e até o momento são desconhecidos os motivos pelos quais apenas uma parte desta população desenvolve a complicação renal. A nefropatia diabética atinge incidência máxima após duas décadas de evolução do diabetes; após este pico, o risco de desenvolver a complicação declina de forma evidente³. Tal fato, associado à observação de que existe um fenômeno de aglutinação familiar na ocorrência da nefropatia diabética⁴, tem sugerido a existência de uma predisposição genética a esta complicação. De acordo com esta teoria genética, a predisposição a hipertensão arterial seria o fator que tornaria o paciente portador de DM1 suscetível ao desenvolvimento da nefropatia diabética⁵. Assim, as alterações da pressão arterial precederiam o aparecimento da lesão renal, apesar de outros autores acreditarem que o envolvimento renal precede o início do processo hipertensivo⁶. Uma redução na resistência da artéria pré-glomerular, como sugerem alguns estudos experimentais⁷, parece ser um dos eventos iniciais no curso da lesão renal. Esta alteração expõe o capilar glomerular a aumentos imperceptíveis da pressão arterial sistêmica, o que teria como consequência o aumento da pressão intraglomerular e da excreção urinária de albumina⁸. Embora não se tenha estabelecido se o processo hipertensivo é causa ou consequência da lesão renal, não existem dúvidas de que a elevação da pressão arterial acelera a evolução da nefropatia diabética. Estudos longitudinais confirmam que a pressão arterial não se eleva com o passar do tempo em pacientes normoalbuminúricos, mas aumenta naqueles que apresentam microalbuminúria, definida como o aumento persistente da excreção urinária de albumina que se mantém entre 20 e 200 µg/min, alteração que caracteriza a nefropatia diabética incipiente⁹. O aumento da pressão arterial é mais evidente na fase macroproteinúrica, quando os valores da excreção urinária de albumina são persistentemente superiores a 200 µg/min. Uma vez

*Endereço para correspondência:

Disciplina de Endocrinologia UNIFESP/EPM

Rua Botucatu, 720 - São Paulo - SP

04023-000 - Tel.: (011) 570-0095

iniciado o processo de lesão renal, a elevação dos níveis pressóricos tende a se perpetuar, não existindo dúvidas de que a hipertensão acelera o processo de lesão renal. Na fase em que a lesão renal se manifesta pela macroproteinúria, o tratamento da hipertensão arterial torna-se absolutamente necessário no sentido de reduzir o declínio da função renal em pacientes com DM1¹⁰.

Hipertensão arterial no DM2

Enquanto os pacientes com DM1, antes do desenvolvimento da proteinúria persistente, usualmente permanecem com níveis da pressão arterial dentro dos limites da normalidade, uma grande proporção de pacientes com DM2 apresenta níveis pressóricos elevados por ocasião do diagnóstico de diabetes. Nesta população, a associação entre hipertensão arterial e nefropatia não é tão clara como nos pacientes com DM1¹¹, e a resistência à insulina e a hiperinsulinemia parecem constituir fatores importantes para o desenvolvimento não só dos distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono, mas também para o desenvolvimento da obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial¹².

Resistência à insulina e hipertensão arterial

A resistência à insulina pode ser definida como uma captação reduzida de glicose pelos tecidos periféricos em resposta à ação da insulina, predispondo ao aumento dos níveis glicêmicos e à hiperinsulinemia compensatória. Em pacientes hipertensos não-diabéticos, quando comparados a indivíduos-controles normais, Singer et al. mostraram um aumento dos níveis plasmáticos de insulina tanto no jejum quanto no estado pós-prandial, embora os níveis de glicemia não diferissem nos dois grupos. Ferrannini et al. também demonstraram em pacientes hipertensos, obesos e não-diabéticos de ambos os sexos, que a resposta da insulina a uma sobrecarga de glicose é maior quando comparada àquela obtida em indivíduos normotensos, pareados por idade, sexo e peso corporal¹³. Estes dados indicam que a hipertensão arterial é um estado de resistência à insulina. Por outro lado, a observação de que o treinamento físico, que reduz o grau de resistência à insulina e de hiperinsulinismo, reduzindo também os níveis da pressão arterial, fala a favor de uma participação da insulina no processo hipertensivo. De fato, vários estudos demonstram que a insulina provoca aumentos na reabsorção de sódio nas porções distais do néfron¹⁴. Além deste mecanismo retentor de sódio, a hiperinsulinemia pode contribuir para o aumento dos níveis pressóricos através de um estímulo sobre a atividade do sistema nervoso simpático¹⁵. Em pacientes diabéticos, também tem sido demonstrada maior reatividade vascular a substâncias vasoativas¹⁶. Esta alteração pode ser também dependente da hiperinsulinemia, que, alterando o transporte de cátions na musculatura lisa do vaso, induz aumentos intracelulares de cálcio e sódio, o que tornaria estas células musculares hiperreativas ao estímulo de substâncias endógenas vasopressoras.

A necessidade de maior produção de insulina imposta ao pâncreas pelo estado de resistência à insulina predispõe, por sua vez, ao desenvolvimento de intolerância à glicose ou mesmo à hiperglicemia. Assim, o diabetes melito se manifesta nesta condição diante da incapacidade do pâncreas de elevar adequadamente a produção de insulina para manter os níveis glicêmicos. Por outro lado, a hiperinsulinemia favorece o ganho de peso corporal, que por sua vez agrava o estado de resistência à insulina, criando um círculo vicioso. Desta forma, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia têm sido consideradas o elo entre hipertensão arterial, obesidade e diabetes.

A hiperinsulinemia por si só vem sendo considerada fator de risco independente para doença arterial coronariana. Estudos populacionais indicam que indivíduos com níveis séricos de insulina mais elevados, tanto no estado de jejum como após sobrecarga de glicose, estão mais predispostos ao infarto do miocárdio e encontram-se sob maior risco de mortalidade por doença coronariana. A hiperinsulinemia não só se associa à anormalidade do metabolismo de carboidratos mas também induz alterações no perfil lipídico do plasma¹⁷. Em pacientes hipertensos tem sido observada significativa correlação entre os níveis de glicemia ou insulina após sobrecarga oral de glicose e os níveis séricos de triglicérides. Além disso, quanto maiores os níveis séricos de insulina e glicemia em resposta à sobrecarga de glicose, menores os níveis de HDL-colesterol e maiores os valores da relação LDL-colesterol/HDL-colesterol. A hiperinsulinemia parece exercer, ainda, uma ação estimuladora do processo de aterogênese. Tanto estudos experimentais em ratos como estudos epidemiológicos sugerem um papel para a hiperinsulinemia no processo de desenvolvimento da aterosclerose. Assim sendo, na síndrome de resistência à insulina, denominada por Reaven de Síndrome X, a hipertensão arterial, a obesidade, as anormalidades do metabolismo lipídico e uma predisposição maior à aterogênese coexistem com anormalidades do metabolismo da glicose, todas elas contribuindo para um risco maior de doença arterial coronariana.

Tratamento da hipertensão arterial no diabetes

Se, por um lado, não há dúvidas a respeito dos efeitos benéficos do tratamento da hipertensão arterial sobre a evolução da nefropatia diabética no DM1, por outro não existem, até o momento, dados suficientes relativos à eficiência da terapia anti-hipertensiva no sentido de melhorar a evolução da doença macrovascular no DM2. Considerando-se, entretanto, que a progressão da doença vascular é acelerada no DM2, com base nos estudos que demonstram um efeito benéfico do tratamento anti-hipertensivo na população geral, é de se supor, salvo melhor juízo, que benefícios semelhantes sejam obtidos com o controle da hipertensão arterial no DM2.

No paciente diabético a escolha do tratamento anti-hipertensivo deve levar em consideração seus efeitos sobre as alterações fisiopatológicas que os indivíduos apresentam. Assim, o tratamento ideal para o DM2 seria aquele que reduzisse o grau de resistência à insulina e a conseqüente hiperinsuline-

mia, provavelmente envolvida no processo acelerado de aterosclerose, bem como minimizasse as anormalidades metabólicas e a retenção de sódio, além de não agravar a hipotensão postural ou a impotência, comuns em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica. Para os pacientes com DM1, nos quais a hipertensão arterial provoca um declínio progressivo da função glomerular, o tratamento anti-hipertensivo ideal seria aquele que, além de reduzir os níveis da pressão arterial, exercesse um efeito protetor adicional sobre o rim. Nos diabéticos que dependem de insulino-terapia, a escolha da terapia anti-hipertensiva deve também levar em consideração seus efeitos sobre eventuais episódios de hipoglicemia.

Tratamento não-farmacológico

No DM2 a adoção de medidas não-farmacológicas pode fazer com que os objetivos da terapêutica anti-hipertensiva sejam atingidos. A instituição de uma dieta apropriada, que provoca redução de peso quando necessário, associada a um programa de exercícios, reduz a resistência à insulina, melhora o controle glicêmico e reduz os níveis sanguíneos de insulina, o que acarreta melhora no perfil lipídico do plasma e menor retenção de sódio. A redução na ingestão de álcool e o combate ao tabagismo estão sempre indicados na tentativa de diminuir as complicações vasculares do diabético. Infelizmente essas medidas exigem mudanças de hábitos, muitas vezes difíceis, o que faz com que a aderência do paciente a esse tipo de terapia não se torne permanente. Assim sendo, a terapia farmacológica com frequência torna-se necessária, embora as medidas que induzem a redução de peso e aumento da atividade física devam ser sempre estimuladas. Já no DM1 o emprego de agentes anti-hipertensivos é quase invariavelmente necessário para o controle dos níveis pressóricos e redução do declínio da função renal.

Tratamento farmacológico da hipertensão no diabete

Diuréticos

Os agentes diuréticos têm sido utilizados no tratamento da hipertensão arterial no paciente diabético, uma vez que são eficientes quando empregados como monoterapia, além de pouco dispendiosos. A eficiência dos diuréticos em diabéticos se deve provavelmente à ação espoliadora do sódio, cuja quantidade encontra-se aumentada tanto nos pacientes com DM1 como naqueles com DM2¹⁸. Podem, entretanto, acarretar diversos efeitos colaterais. Um dos mais frequentes é a hipocalcemia, que predispõe a arritmias cardíacas em pacientes sob uso de digitálicos. Em pacientes com DM2, os diuréticos aumentam a resistência à insulina, o que, pelo menos em parte, parece depender da hipocalcemia¹⁹, e prejudicam a secreção de insulina²⁰, efeitos que dificultam o controle dos níveis glicêmicos. Os diuréticos tiazídicos elevam os níveis séricos do LDL e VLDL-colesterol, levando a crer que tal efeito seria o responsável pelo fato de o controle dos níveis pressóricos, obtido através desta

forma de terapia anti-hipertensiva, ser incapaz de reduzir a mortalidade por doença coronariana em hipertensos não-diabéticos.

Os diuréticos tiazídicos atuam como anti-hipertensivos eficientes no DM1 e, em nossa experiência, reduzem a excreção urinária de albumina, o que parece depender da redução dos níveis pressóricos¹¹. No estudo clássico de Parving¹⁰, como parte de um esquema terapêutico que incluía betabloqueadores e hidralazina, os diuréticos se mostraram capazes de reduzir a velocidade de progressão da nefropatia diabética. Estudos recentes realizados por diferentes grupos, entretanto, fornecem algumas evidências de que o emprego de diuréticos poderia acelerar a progressão da nefropatia diabética, contribuir para um aumento na taxa de mortalidade ou ainda menor sobrevida em pacientes diabéticos. As razões do encontro destes resultados não são claras, havendo necessidade de outros estudos prospectivos, especialmente desenhados para a confirmação dos dados antes que possamos aceitá-los como reais.

Betabloqueadores

Embora o uso de betabloqueadores possa trazer benefícios para os pacientes portadores de doença coronariana e angina, alguns cuidados devem ser tomados quando nos propomos a utilizá-los em pacientes diabéticos. O emprego destes agentes deve ser evitado na presença de insuficiência cardíaca ou doença vascular periférica. Impotência está frequentemente associada ao uso de betabloqueadores, e, como estas drogas causam vasoconstrição, extremidades frias e claudicação podem ocorrer.

Assim como os diuréticos, os betabloqueadores podem agravar a condição de resistência à insulina e afetar de forma adversa o perfil glicídico e lipídico do plasma, resultando em aumento dos níveis plasmáticos de glicose, triglicérides e redução nos níveis de HDL-colesterol. Os efeitos destes agentes sobre a homeostase da glicose não são desprezíveis, uma vez que tem sido demonstrado um aumento acentuado na ocorrência de DM2 em pacientes hipertensos sob uso de betabloqueadores, mais significativo ainda quando estes anti-hipertensivos são empregados em associação com diuréticos.

Em pacientes que se encontram em uso de insulina, o emprego de betabloqueadores pode tornar mais graves os episódios de hipoglicemia²¹. Tal efeito decorre do fato de estes agentes inibirem os sintomas de hipoglicemia além de impedir a estimulação da glicogenólise pelas catecolaminas.

Agonistas adrenérgicos de ação central

O uso de agonistas centrais dos receptores alfa-2, como drogas de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial em pacientes diabéticos, deve ser desestimulado em virtude dos efeitos colaterais que provocam, tais como disfunção sexual, hipotensão ortostática, sedação, depressão e sensação de boca seca. Estes agonistas adrenérgicos alfa-2, como a clonidina, não parecem alterar o metabolismo lipídico ou da glicose.

Bloqueadores dos receptores periféricos alfaadrenérgicos

Tem sido demonstrado que a prazosina, agente mais estudado pertencente a esta classe de anti-hipertensivos, aumenta a sensibilidade à insulina²² e é capaz de bloquear a estimulação simpática induzida pela insulina. Esta classe de agentes não se associa a alterações do metabolismo lipídico e, em se tratando da prazosina, observa-se melhora do perfil lipídico do plasma²³. O uso desta droga raramente está associado à impotência, mas pode produzir hipotensão postural. Por este efeito colateral e por ser de difícil manuseio no que diz respeito ao ajuste da dose para obtenção de uma resposta anti-hipertensiva adequada, esta classe de agentes não deve ser a de primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial em indivíduos diabéticos.

Vasodilatadores

O uso de vasodilatadores de ação direta raramente se associa a impotência ou a hipotensão postural, não afeta a homeostase da glicose e pode reduzir os níveis séricos de colesterol. Uma vez que causam retenção de sódio e aumentam o trabalho cardíaco, não devem ser utilizados isoladamente, mas em associação com diuréticos e betabloqueadores.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

As características destes agentes anti-hipertensivos têm feito com que se tornem as drogas de preferência no tratamento da hipertensão no paciente diabético. No DM2 estas drogas têm sido capazes de melhorar ou pelo menos não alterar a resistência à insulina, de modo a não produzir alterações indesejáveis nas concentrações sanguíneas de glicose ou nos níveis da hemoglobina glicosilada, além de não alterar o perfil lipídico do plasma²⁴. Além disso, os inibidores da ECA têm se mostrado efetivos em diminuir a incidência de insuficiência cardíaca, e a terapêutica com captopril em pacientes com disfunção esquerda leve após infarto do miocárdio reduz a morbidade e a mortalidade decorrente de efeitos cardiovasculares.

Os inibidores da ECA têm sido reconhecidos como os agentes anti-hipertensivos mais indicados no tratamento de pacientes diabéticos portadores de nefropatia diabética, uma vez que não só se mostram efetivos no controle da pressão arterial, mas também são dotados de propriedades antialbuminúricas adicionais, que podem estar relacionadas a longo prazo a melhor preservação da função renal. Em um estudo recente envolvendo grande número de pacientes com nefropatia diabética clinicamente manifesta, que apresentavam excreção urinária de albumina superior a 500 mg nas 24 horas, seguidos por um período de quatro anos, o uso do captopril resultou em menor deterioração da função renal quando comparada àquela obtida com o controle dos

níveis pressóricos através do uso de outros agentes anti-hipertensivos²⁵. Estudo europeu ainda mais recente, envolvendo noventa e dois pacientes com DM2, seguidos por um período de dois anos, mostra evidências de que, mesmo em pacientes normotensos, portadores de microalbuminúria persistente, a terapia com captopril previne o aumento da taxa de excreção urinária de albumina e retarda a progressão da nefropatia diabética²⁶. Estudos experimentais em ratos sugeriram inicialmente que este efeito anti-proteinúrico poderia depender de alterações da hemodinâmica intra-renal. Através da inibição da formação da angiotensina II, os inibidores da ECA acarretariam uma vasodilatação preferencial a nível da arteriola eferente, que teria como consequência uma diminuição da pressão capilar intraglomerular e que resultaria em diminuição da albuminúria²⁷. Embora este mecanismo possa estar operante em humanos, os resultados obtidos em outros estudos são mais compatíveis com uma ação dos inibidores da ECA na membrana glomerular, aumentando a seletividade à passagem de macromoléculas²⁸.

Hipotensão postural não ocorre com frequência durante o uso de inibidores da ECA, mas pode ser precipitada em pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica durante períodos de mau controle dos níveis glicêmicos ou em situações de depleção de sódio, como ocorre durante o uso de diuréticos²⁹. Hipercalemia pode ocorrer também durante o uso de inibidores da ECA em pacientes com algum grau de insuficiência renal³⁰, e os pacientes diabéticos, em particular, parecem mais predispostos à elevação dos níveis séricos de potássio. O uso de diuréticos em associação com os inibidores da ECA na maioria das vezes controla a hipercalemia em diabéticos com insuficiência renal.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Estudos realizados com verapamil e diltiazem não alteram de forma evidente a sensibilidade à insulina³¹, embora resultados variáveis tenham sido descritos com o uso de nifedipina. Também nossa experiência com a amlodipina em hipertensos essenciais tem demonstrado que esta droga não altera os níveis glicêmicos ou o perfil lipídico do plasma, portanto seu uso é vantajoso para paciente diabético. Outra vantagem é que estes agentes raramente se associam à impotência ou à hipotensão postural. Estes anti-hipertensivos provocam vasodilatação e redução da resistência periférica, mas, provavelmente por serem dotados de propriedades natriuréticas, causam menos retenção de fluidos do que outros vasodilatadores.

Em pacientes com DM1 com nefropatia diabética observamos durante o uso da nitrendipina uma redução na excreção urinária de proteínas³², que se correlacionou com a redução nos níveis pressóricos. Outros estudos também demonstram um efeito antiproteinúrico dos antagonistas dos canais de cálcio e sugerem que o principal determinante deste efeito é a queda da pressão arterial sistêmica.

Tratamento do paciente diabético com insuficiência renal

Os diuréticos de alça podem ser necessários para substituir os diuréticos tiazídicos quando os níveis de creatinina se elevam e se aproximam de 2 mg/dl. Na presença de insuficiência renal, que no paciente diabético frequentemente coexiste com hipoaldosteronismo hiporreninêmico, o uso de diuréticos poupadores de potássio deve ser evitado. Como mencionado anteriormente, os inibidores da ECA, como o captopril, reduzem a proteinúria nos pacientes com nefropatia diabética, assim como a velocidade de progressão da doença renal, o que sugere que esta classe de agentes é a mais indicada para o tratamento da hipertensão que se associa à nefropatia diabética. Na presença de insuficiên-

cia renal, entretanto, devem ser utilizados com cuidado, com monitorização freqüente dos níveis séricos de potássio e creatinina.

Quando existe a necessidade de administração de um bloqueador periférico dos receptores adrenérgicos alfa 1, como a prazosina, em pacientes com déficit de função renal, as chances de ocorrer episódios de hipotensão postural se tornam maiores pela freqüente associação entre neuropatia autonômica e nefropatia diabética. Quando se decide pelo uso de um betabloqueador, deve-se dar preferência àqueles que não são excretados pelo rim, como o propranolol, o metoprolol ou labetalol, ou deve-se reduzir a dosagem de outros betabloqueadores à medida que a doença renal progride.

Referências bibliográficas

1. FULLER JH. Epidemiology of hypertension associated with *diabetes mellitus*. *Hypertension*, v. 7, suppl II, p. 113-7, 1985.
2. NATHAN DM. Long term complications of *diabetes mellitus*. *N. Eng. J. Med.*, v. 328, p. 1676-85, 1993.
3. MOGENSEN CE & SCHMITZI O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end stage renal failure. *Med Clin North Am*, v. 72(6) p. 172-6, 1988.
4. SEAQUIST ER, GOETZ FC, RICH S, BARBOSA J. Familial clustering of diabetic kidney disease. *N. Eng. J. Med.*, v. 320, p. 1161-65, 1989.
5. KROLEWSKI AS, CANESSA M, WARRAN JH. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent *diabetes mellitus*. *N. Eng. J. Med.*, v. 318, p. 140-5, 1988.
6. MATHIESEN ER, RONN B, JENSEN T, STORM B, DECKERT T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in the development of microalbuminuria. *Diabetes*, v. 39, p. 245-59, 1990.
7. HOSTETTER TH, TROY JL, BRENNER BM. Glomerular hemodynamics in experimental *Diabetes mellitus*. *Kidney Inter*, v. 19, p. 410-5, 1981.
8. ZATZ R & BRENNER BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view. *Am. J. Med.*, v. 80, p. 443-50, 1986.
9. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK, VITTINGHUS E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient nephropathy. *Diabetes*, v. 32, suppl 2, p. 64-78, 1983.
10. PARVING HH, ANDERSON AR, SMIDT UM, ANDERSON AA, SVENDSEN PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, v. I, p. 1175-78, 1983.
11. ZANELLA MT, FREIRE MBS, MILAGRES R, FERREIRA SRG, BONOMO PP, KOHLMANN JR O, RIBEIRO AB. Blood pressure disturbances in *Diabetes mellitus*. *J. Hypert.*, v. 10, suppl 7, p. S59-S70, 1992.
12. MODAN M, HALKIN H, ALMOG S, LUCKY A, ESHKOL A, SHEFI M, SHITRIT A, FUCHS Z. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.*, v. 75, p. 809-17, 1985.
13. FERRANNINI E, BUZZIGOLI G, BONADONNA R, GIORICO MA, OLEGGINI M, GRAZIADEI R, PEDRINELLI R, BRANDI L, BEVILAQUA S. Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl. J. Med.*, v. 317, p. 350-7, 1987.
14. DE FRONZO R, COPOKE CR, ANDRES R, FALONA GR, DAVIS PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J. Clin. Invest.*, v. 55, p. 845-55, 1975.
15. ROWE JW, YOUNG JB, MINAKER ML, STEVENS AL, PALLOTA J, LANDESBURG L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*, v. 30, p. 219-25, 1981.
16. WEIDMANN P, BERETTA - PICCOLI C, TROST BN. Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying *diabetes mellitus*. *Hypertension*, v. 7, suppl II, p. II-33 - II-42.
17. FERRANNINI E, NATALI A, CERRI M, SANTORO D, PALOMBO C. Hypertension: a metabolic disorder. *Diabete & Metabolisme* (Paris), v. 15, p. 284-91, 1989.
18. O'HARE JA, FERRISS JB, BRADY D, TWOMEY B, O SULLIVAN DJ. Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patients with and without nephropathy. *Hypertension*, v. 7, suppl II, p. II-43-II-48, 1985.

19. ZANELLA MT, PLAVINIK FL, KOHLMANN JR O, RIBEIRO AB. Hypokalemia, glucose intolerance and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension*, v. 19, suppl II, p. 26-29, 1992.
20. ZANELLA MT, BAPTISTA M, COSTA CHRM, KOHLMANN NEB, KOHLMANN JR O, RIBEIRO AB. Comparação entre os efeitos do captopril e da clortalidona sobre a tolerância à glicose e os níveis séricos de insulina em hipertensos essenciais. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 67, p. 47-52, 1996.
21. STRUTHERS HD, MURPHY MB, DOLLERY CT. Glucose intolerance during antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus. *Hypertension*, v. 7, suppl II, p. II 95 - II 101, 1985.
22. POLLARE T, LITHEL H, SELINUS I, BERNE C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia*, v. 31, p. 415-20, 1988.
23. LORVENSTEIN J, NEUSY AJ. Effects of prazosin and propranolol on serum lipids in patients with essential hypertension. *Am. J. Med.*, v. 76, p. 79-84, 1984.
24. ZANELLA MT, SALGADO BJL, KOHLMANN JR O, RIBEIRO AB. Angiotensin converting enzyme inhibition: therapeutic option for diabetic hypertensive patients. *Drugs*, v. 39, suppl II, p. 33-9, 1990.
25. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD. The effect of angiotensin - converting - enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, v. 329, p. 1456-62, 1993.
26. VIBERTI GC, MOGENSEN CE, GROOP LC, PAULS JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA*, v. 271, p. 275-9, 1994.
27. ZATZ R, DUNN BR, MEYER TW, ANDERSON S, RENNKE HG, BRENNER BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J. Clin. Invest.*, v. 77, p. 1925-30, 1986.
28. ZANELLA MT, FREIRE MBS, FERREIRA SRG, KOHLMANN JR O, RIBEIRO AB. Efeitos do captopril sobre a excreção urinária de albumina e sobre a hemodinâmica renal em pacientes diabéticos do tipo I portadores de nefropatia diabética. *J. Bras. Nefrol.*, v. 16(4), p. 207-14, 1994.
29. ZANELLA MT, SANTIAGO RCM, SA JR, SALGADO BJL, LOPES DE FARIA SRGF, PERES RB, KOHLMANN JR O, RIBEIRO AB. Hypertension and diabetes: clinical problems. *Drugs*, v. 39, suppl II, p. 33-9, 1990.

Hipertensão e obesidade

Autores:

Dra. Virgínia Genelhu de Abreu Fagundes*

Clinica de Hipertensão - CLINEX

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Dr. Sérgio Girão Barroso

Clinica de Hipertensão - CLINEX

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Dr. Emilio Antônio Francischetti

Clinica de Hipertensão - CLINEX

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

"Corpulence, when in extraordinary degree, may be reckoned a disease, as it in some measure obstructs the free exercise of the animal function; and hath a tendency to shorten life, by paving the way to dangerous distempers."

Fragmento de discurso, em inglês arcaico, pronunciado em novembro de 1757 por M. Flemyng, perante The Royal Society.

Resumo

São apresentados alguns aspectos da fisiopatologia, epidemiologia, clínica, tratamento e prevenção da obesidade e hipertensão. Os autores chamam a atenção para alterações metabólicas e neuroendócrinas que podem estar envolvidas na gênese da hipertensão do obeso. Reajuste da relação pressão-natriurese, ativação do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina e hiperleptinemia e resistência à leptina são áreas intensamente estudadas e que necessitam de mais pesquisa.

Relevante, também, do ponto de vista epidemiológico, é a grande prevalência de hipertensão e obesidade, inclusive em sociedades não-afuentes. Clinicamente a obesidade andróide

é a que mais se associa a dislipidemia e resistência à insulina, e o índice de massa corporal e a relação cintura abdominal/quadril aparecem como preditores consistentes dessas alterações. Embora o tratamento da hipertensão disponha de um leque adequado de medicamentos, seu controle está muito distante do que se esperaria alcançar na redução desse potente fator de risco de doença cardiovascular. A obesidade é doença difícil de ser prevenida e tratada, não se dispondo, na atualidade, de esquema dietético ou farmacológico que seja eficiente e não-iatrogênico. Hipertensão e obesidade são também doenças da sociedade e não exclusivamente do indivíduo. Assim, uma consciência social em todos os níveis, inclusive dos poderes constituídos, é urgentemente necessária. Caso contrário, hipertensão e obesidade juntas serão a epidemia do próximo século.

Introdução

Às vésperas do novo milênio, assiste-se, de um lado, à hipertensão arterial desempenhando o papel de um dos mais importantes problemas de saúde pública das últimas décadas e, de outro, à emergência de um estigma igualmente preocupante, a obesidade, registrando prevalência crescente não apenas em sociedades ocidentais prósperas, mas no mundo como um todo, incluindo grupos economicamente não-afuentes. Por serem ambas comuns, freqüentemente coexistem, elevando exponencialmente o risco de doença cardiovascular.

Dados do "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)", mostraram que a prevalência de hipertensão na população adulta dos Estados Unidos, no período de 1988 a 1991, dobrou a partir da quarta década de vida e aumentou, mais de seis vezes, a partir da sexta década, quando os dados foram comparados aos valores obtidos na faixa de idade de 30-39 anos. Por outro lado, a mesma fonte indica que pelo menos um terço dos americanos são obesos. Aponta, também, que mulheres e populações não-brancas têm alta prevalência de obesidade, alertando que o sobrepeso vem aumentando de modo marcante principalmente a partir dos anos 80.

*Endereço para correspondência:

Rua Paulo César de Andrade, 106 - apto. 602
22222-090 - Rio de Janeiro - RJ

As duas entidades, embora confirmem riscos independentes de doença cardiovascular, aparecem simultaneamente à dislipidemia e à intolerância à glicose, tornando ainda mais frequentes as possibilidades de angina de peito, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte súbita. Tal associação, que não deve ocorrer por mera chance, foi apontada pela primeira vez por Modan e col. em 1985. A partir daí, vários investigadores, como Ferranini, Landsberg, Reaven, Stevo Julius, Kaplan e outros, revivem o antigo conceito de síndrome, rotulando a constelação de componentes metabólicos, hormonais e vasculares com epônimos sugestivos, dos quais Quarteto da Morte, pela própria força de expressão, seja talvez o mais conhecido (quadro 1).

Inúmeros trabalhos clínicos e epidemiológicos vêm mostrando que a hiperinsulinemia é fenômeno compensador de ações metabólicas inadequadas da insulina sobre a disponibilidade e captação da glicose pelos tecidos periféricos, o que refletiria diminuição no número ou menor afinidade de receptores à insulina ou redução na oferta de glicose e insulina a esses receptores.

Existem evidências experimentais de que, em nível celular, dois mecanismos estariam envolvidos na resistência à insulina. No primeiro, o transporte transendotelial de insulina estaria comprometido por defeito cinético ligado à diminuição da atividade da tirosinacina de receptores de insulina de células musculares; no segundo, haveria menor ritmo da disponibilidade celular da glicose mediada pela insulina. Reaven e col. admitem que a menor sensibilidade insulínica seria específica de alguns tecidos, e a hiperinsulinemia não passaria de mero fenômeno compensador.

QUADRO 1

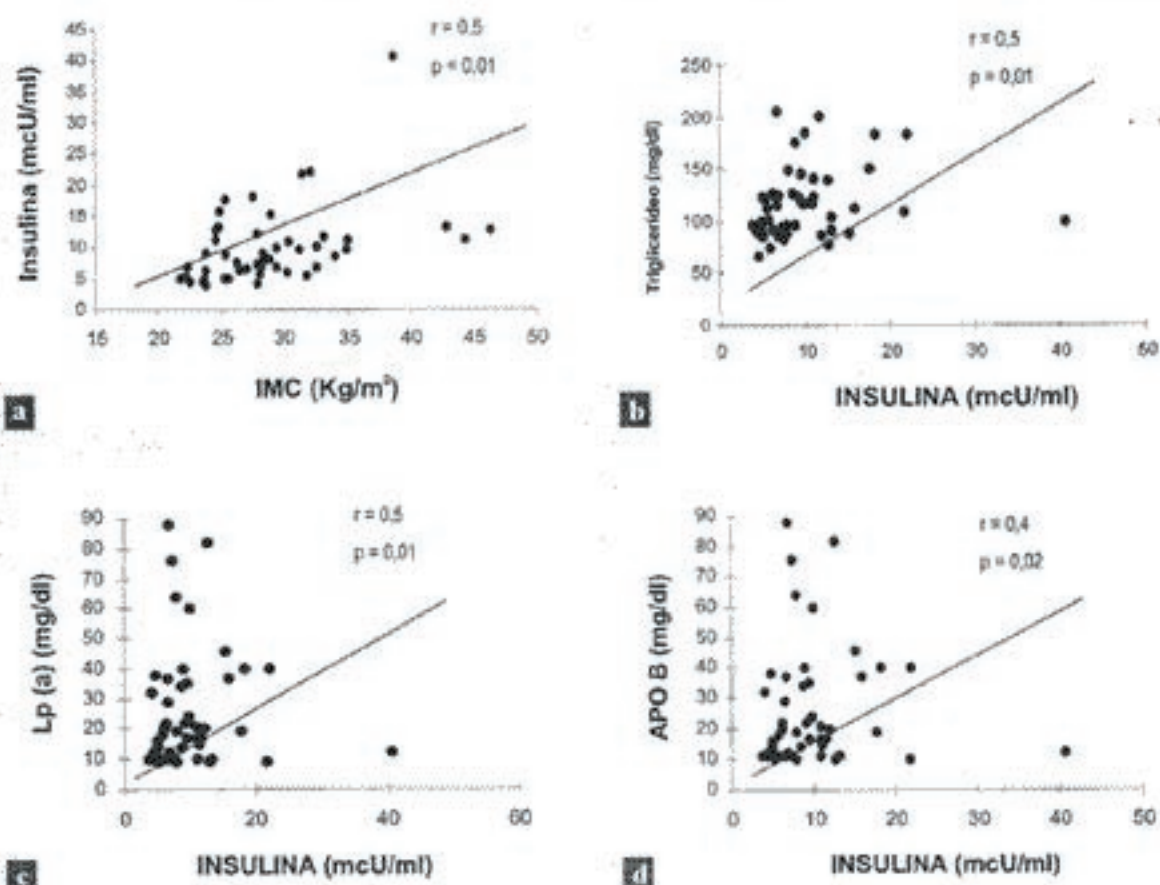
DESIGNAÇÕES DADAS, AO LONGO DOS ANOS, À ASSOCIAÇÃO DE HIPERTENSÃO, DISLIPIDEMIA, OBESIDADE E INTOLERÂNCIA À GLICOSE

- **Síndrome X**
(Reaven, *Diabetes* 1988; 37:1595-1607)
- **Quarteto da Morte**
(Kaplan, *Arch Intern Med* 1989; 149:1514-20)
- **Síndrome de Resistência à Insulina**
(De Fronzo, *Ferranini, Diabetologia* 1991; 34:416-22)
- **Síndrome Plurimetabólica**
(Landsberg, *Hypertension* 1992; 19 (suppl):I.55-I.61)
- **Síndrome do Novo Mundo**
(Zimmet, *Diabetes Care* 1992; 15:232-52)
- **Síndrome Insulínica e Metabólica**
(S Julius, *Hypertension* 1993; 21:886-93)

Resistência à insulina e dislipidemia

A dislipidemia se associa comumente à resistência à insulina (figura 1) e, para alguns investigadores, a doença aterosclerótica coronariana vem sendo considerada um estado de resistência à insulina.

FIGURA 1



Relação entre:
a) índice de massa corpórea e insulina;
b) insulina e triglicérides;
c) insulina e Lp(a);
d) insulina e Apo B (n = 43)

Fagundes FGA et al. *Am J Hypertension* 1997; 10:Part 2:205A (Abstract).

Um dos mais importantes efeitos biológicos da insulina é inibir a lipólise, prevenindo, deste modo, a liberação de ácidos graxos livres. A insulina é, também, importante ativador da lipase lipoprotéica, enzima responsável pela remoção hepática de triglicerídeos. Estudos realizados em hepatócitos isolados mostram que a insulina inibe a secreção de ácidos graxos livres, de densidade muito baixa (VLDL). Em situações de resistência à insulina haveria menor inibição da lipólise com aumento da oferta de VLDL ao fígado, maior síntese de triglicerídeos e menor inibição na secreção VLDL, o que redundaria em dislipidemia (figura 2).

Estudos metabólicos bem conduzidos mostraram que tal anormalidade do perfil lipídico pode ser revertida pela administração prolongada de doses elevadas e supra-fisiológicas de insulina, que superaria as alterações próprias da resistência ao hormônio, o que, em última análise, excluiria a hiperinsulinemia do papel de vilão da dislipidemia de indivíduos insulino-resistentes e diabéticos tipo II.

Resistência à insulina e hipertensão

Ainda que a resistência à captação de glicose mediada pela insulina e a hiperinsulinemia compensadora não ocorram em todos os hipertensos, admite-se que sejam variáveis contínuas, a julgar pela distribuição de concentrações plasmáticas de insulina em resposta à sobrecarga oral de glicose. Apenas 10% dos indivíduos normotensos têm níveis de insulinemia superiores a 80 μ U/ml, o que contrasta inteiramente com o que se observa em hipertensos, dos quais 45% apresentam níveis muito superiores ao valor mencionado. Fundamentados nesses dados, alguns pesquisadores procuraram estabelecer relação de causa e efeito entre hiperinsulinemia e hipertensão. Além disso, filhos de hipertensos essenciais também apresentam resistência à insulina e dislipidemia, embora não sejam hipertensos, e hipertensos secundários raramente expressam essa anormalidade metabólica.

FIGURA 2

ALTERAÇÕES QUE A RESISTÊNCIA À INSULINA DETERMINA NO METABOLISMO LIPÍDICO E QUE LEVAM À DISLIPIDEMIA

Resistência à Insulina



↑ Lipólise



↑ Liberação de AGL



↑ Síntese Hepática de Triglicerídeos



↑ Secreção de VLDL



Dislipidemia

AGL - ácidos graxos livres.

Atribui-se à hiperinsulinemia papel importante na gênese da hipertensão de indivíduos e animais resistentes à sua ação. Aumento na reabsorção tubular de sódio, exaltação da atividade simpática e estímulo ao crescimento da musculatura lisa vascular são alguns dos mecanismos propostos para explicar a hipertensão. Contudo, existem inúmeras contradições em relação ao papel primário da insulina na gênese da hipertensão. Por exemplo, a administração de insulina a indivíduos normais, com o objetivo de se alcançarem níveis fisiológicos do hormônio, causa vasodilatação e não aumento da pressão arterial. Fatores raciais parecem ser igualmente importantes, já que níveis plasmáticos de insulina em jejum e pressão arterial correlacionam-se significativamente em indivíduos brancos normais, mas não em negros e índios Pima, que apresentam obesidade marcante. Por outro lado, negros hipertensos, quando comparados aos normotensos, têm perfil metabólico de resistência à insulina e hiperinsulinemia, sugerindo possível relação entre pressão arterial e intolerância à glicose.

Hiperinsulinemia crônica e pressão arterial

Nos últimos anos, o grupo do Dr. John Hall, do Departamento de Fisiologia da Universidade do Mississippi, tem realizado experimentos em cães para testar a hipótese de a hiperinsulinemia crônica ser capaz de aumentar a pressão arterial e reduzir a natriurese. Embora a hiperinsulinemia crônica tenha causado redução apenas transitória na excreção de sódio, houve, em verdade, diminuição na pressão arterial média, que alcançou 12 mmHg. Registrou-se, além disso, queda na resistência periférica total e aumento do débito cardíaco. Em outro experimento, o mesmo protocolo foi mantido, tendo-se, porém, reduzido, por nefrectomia, 70% da massa renal, introduzindo-se, ao mesmo tempo, dieta de elevado teor salino. Neste protocolo a pressão arterial não se elevou, reduzindo-se em aproximadamente 10 mmHg logo nos primeiros dias de infusão. Muitos aceitam que a ação hipotensora da insulina estaria relacionada à vasodilatação periférica marcante atribuída ao peptídeo, que, além de seus efeitos metabólicos, atuaria sobre o endotélio aumentando a síntese de óxido nítrico.

A crítica que se pode fazer aos estudos de Hall é que na hipertensão e na obesidade humana a resistência à insulina, além de se situar em nível metabólico, estender-se-ia igualmente aos seus efeitos vasodilatadores. Tal hipótese foi testada em grupo de cães obesos, resistentes à insulina, administrando-se, durante cinco a seis semanas, dieta de elevado teor de gordura. Em que pese a infusão de insulina não ter reduzido a resistência arteriolar periférica nem aumentado o débito cardíaco, indicando que os animais haviam se tornado resistentes às suas ações metabólicas e vasculares por mecanismos possivelmente envolvendo disfunção endotelial, a administração crônica do hormônio não redundou em alteamento da pressão. Resultados preliminares indicam que obesos apresentam disfunção da vasodilatação endotélio-dependente. Foi encontrada, também, relação inversa e contínua entre a proporção de gordura corporal e a resposta vasodilatadora máxima à metacolina, que parece ser independente da hipercolesterolemia ou idade.

Estudos agudos em humanos não revelaram alteração da pressão arterial durante a infusão de doses elevadas de insulina, embora o procedimento tenha causado discreta retenção de sódio e aumentado a atividade simpática. Já os efeitos da hiperinsulinemia crônica não foram ainda corretamente estabelecidos, exceto a observação de que pacientes com insulinoma, nos quais as concentrações séricas de insulina alcançam níveis extremamente altos, não apresentam hipertensão mesmo quando resistentes à insulina.

Aumento de peso e hipertensão

Virtualmente, todos os estudos prospectivos de fatores que influenciam a regulação da pressão arterial identificam o peso e o índice de massa corporal (IMC) como os preditores mais consistentes de hipertensão arterial em humanos. Um IMC maior que 28 kg/m² está associado a inúmeras complicações cardiovasculares e metabólicas, tais como acidente vascular encefálico, diabetes ou doença coronariana.

Em indivíduos normotensos, o ganho de peso, em período de um a dois meses, está associado a elevação previsível da PA. Em hipertensos limitrofes, os achados são semelhantes e mostram também que reduções modestas de peso, em torno de quatro a cinco quilos, resultam em normalização da PA. Durante os períodos de perda ponderal, a diminuição dos níveis pressóricos aparecem claramente dentro das primeiras duas ou três semanas.

Estima-se que em 50% dos adultos norte-americanos, nos quais a hipertensão foi farmacologicamente controlada, a quantidade de medicamentos prescritos pode ser reduzida e até interrompida apenas com discreta diminuição ponderal. Heyden e col. afirmam que o controle dietético da obesidade pode normalizar a pressão de 48% de hipertensos brancos e de 28% de pacientes negros, refletindo-se em queda significativa da morbimortalidade. Além disso, observou-se que a perda de peso, em indivíduos hipertensos, reduziu drasticamente e, em alguns casos, chegou a eliminar a necessidade de medicação anti-hipertensiva.

A associação entre obesidade e hipertensão também está bem documentada em estudos transversais que apontam que os obesos apresentam maior risco de hipertensão arterial que os não-obesos. O NHANES II, por exemplo, registrou prevalência de hipertensão 2,9 vezes superior em adultos com sobrepeso que em indivíduos com peso normal. Em obesos, na faixa etária entre 20 e 44 anos, o risco de hipertensão foi 5,6 vezes maior do que em pessoas magras de 45 a 74 anos de idade.

Embora se saiba que alguns indivíduos obesos não são hipertensos e que existem hipertensos magros, se analisarmos as curvas de distribuição da pressão arterial em obesos e magros relacionadas aos efeitos do processo de ganho de peso, constatamos que um percentual elevado de obesos têm hipertensão e que a distribuição da pressão desloca-se em direção às pressões mais altas em função do sobrepeso.

Em que pese essa estrita associação, os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão induzida pela obesidade ainda não foram esclarecidos, não obstante terem surgido nos últimos anos inúmeras propostas estruturadas em trabalhos experimentais e em observações clínicas. Tem-se observado, por exemplo, que hipertensos humanos e obesos resistentes à insu-

lina apresentam vasodilatação generalizada, incluindo aumento do fluxo sanguíneo para rins, coração, cérebro, musculatura esquelética e sistema gastrointestinal.

Caracterização clínica da obesidade

Seja pela disponibilidade de tabelas de peso corporal ideal, seja pela existência de populações padrão de referência ponderal, o peso é a variável mais utilizada para o diagnóstico de obesidade.

O "Consensus Development Conference on Obesity", de 1985, realizado nos Estados Unidos, sugeriu que o Índice de Massa Corpórea (IMC) seria a medida mais adequada de caracterização de sobrepeso e obesidade. O IMC é obtido dividindo-se o peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado ($IMC = Kg/m^2$). É um índice fácil de ser determinado e se correlaciona significativamente com a gordura corporal total. De acordo com o Consenso Americano, um IMC maior que 27 Kg/m² aumenta o risco de morbimortalidade total.

As circunferências corporais, medidas de dobras cutâneas ou a impedância bioelétrica se aproximam do conteúdo total de gordura, sendo bastante úteis em estudos populacionais. Porém, são falhas em avaliações individuais. Por outro lado, protocolos que utilizam o peso hidrostático, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e absorimetria de duplo raio X vêm sendo empregados em laboratórios de pesquisa, mas não estão facilmente disponíveis na prática clínica e, no Brasil, são economicamente inviáveis.

A obesidade abdominal, em que a predominância de gordura corpórea se faz nesta área anatômica, correlaciona-se fortemente com a adiposidade visceral. Esse tipo de distribuição, ao contrário da distribuição periférica, caracteriza-se por intensa atividade lipolítica e, por consequência, maior disponibilidade de ácidos graxos livres, o que fornece substrato para a síntese de triglicerídeos. Os altos níveis de triglicerídeos contribuem para um menor *clearance* de insulina e consequente hiperinsulinemia. Além dos pontos já citados, a distribuição abdominal se caracteriza, também, pela presença de maior atividade simpática, que, para muitos investigadores, tem papel-chave na gênese e na manutenção da hipertensão de obesos. Em trabalho recentemente desenvolvido no Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental - CLINEX, foram comparados parâmetros da Síndrome Metabólica utilizando-se o IMC e a relação da circunferência cintura/quadril (RCQ). Encontrou-se correlação altamente significativa e mais expressiva entre os níveis de pressão arterial, resistência insulínica e glicemia de jejum com a RCQ do que com o IMC.

As medidas de distribuição de gordura corporal têm despertado atenção devido a sua importância na determinação da adiposidade abdominal ou visceral. A RCQ e a relação da espessura da dobra cutânea subescapular tricipital são comumente utilizadas para avaliar a adiposidade abdominal.

É importante estar-se alerta para que a associação entre peso corporal e pressão arterial não seja superestimada por conta de mensurações espúrias da pressão obtidas por manguitos não-ajustados à circunferência do braço do indivíduo obeso. O erro se reflete principalmente sobre a pressão sistólica, podendo ultrapassar 15 mmHg.

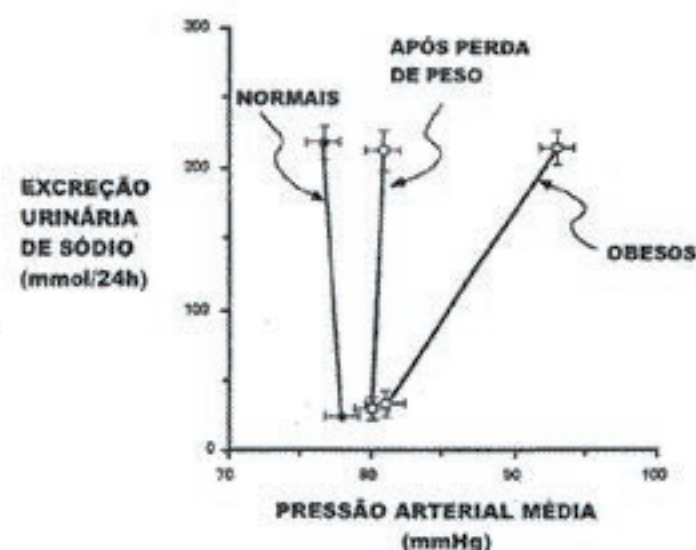
Relação pressão-natriurese e hipertensão induzida pela obesidade

Rochini e col. relataram que as curvas de pressão-natriurese desviam-se para a direita e mostram maior inclinação em adolescentes obesos, isto é, níveis mais elevados de pressão precisam ser alcançados para que o sódio seja excretado, quando se compara tal relação à de adolescentes não-obesos (figura 3). Caracteriza-se, assim, um modelo de hipertensão sódio-sensível em obesos que pode ser revertido por discreta redução ponderal. Em contrapartida, animais em processo de ganho de peso mostram balanço de sódio positivo e aumento dos volumes plasmático e extracelular, confirmando os achados em mulheres obesas, que exteriorizam, também, expansão do volume extracelular.

O comprometimento da relação pressão-natriurese na obesidade não está associado quer à vasoconstrição renal ou ao volume de sódio filtrado. Em cães e em humanos obesos o ritmo de filtração glomerular, o fluxo plasmático renal e a reabsorção de sódio estão aumentados. Embora os mecanismos responsáveis pela maior reabsorção de sódio não estejam ainda esclarecidos, admite-se que o fenômeno ocorreria em segmentos distais aos túbulos proximais. Ativação do sistema renina-angiotensina, aumento da atividade simpática, hiperinsulinemia e alterações de forças físicas intra-renais, por conta de maior síntese de matriz extracelular (glicosaminoglicanos) em nível de medula renal, com subsequente compressão dos vasa recta e alça de Henle, são alterações registradas em obesos, as quais, teoricamente, poderiam explicar a hipertensão.

Paralelamente, a obesidade se relaciona à diminuição da atividade da bomba Na^+ , K^+ - ATPase, o que aumentaria o conteúdo intracelular de sódio, diminuindo o efluxo de cálcio. Tais mudanças elevariam a concentração intracelular de cálcio, o tônus da musculatura lisa e a resistência

FIGURA 3

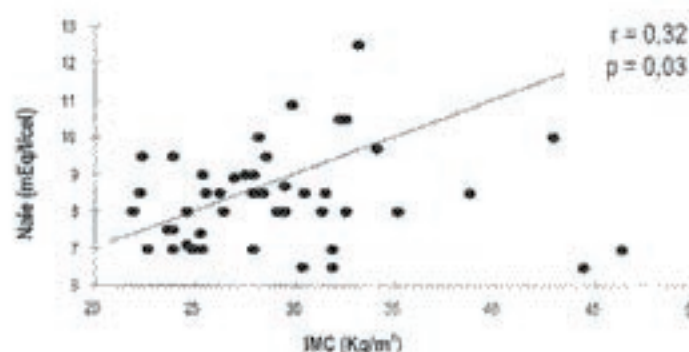


Relação entre pressão arterial média e excreção urinária de sódio em adolescentes não-obesos ($n=18$), adolescentes obesos ($n=60$) e após perda de peso ($n=36$).

Rochini AP et al. *N Eng J Med* 1989; 321: 580-5.

vascular. A causa desse fenômeno ainda não foi estabelecida, em que pese a hiperinsulinemia ter sido cogitada como fator causal. Contudo, em estudo conduzido na Clínica de Hipertensão - CLINEX, apesar de termos encontrado correlações significantes entre o IMC e a insulinemia e entre o conteúdo intracelular de sódio e o IMC, não se registrou correlação estatisticamente significativa entre o conteúdo de sódio intra-eritrocitário e a insulinemia (figura 4).

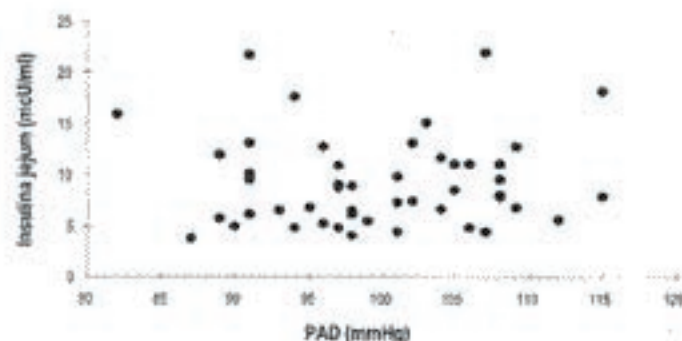
FIGURA 4



Correlação entre:

- Índice de Massa Corporal (IMC) e Sódio Intra-eritrocitário (Na_e);
- Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Insulinemia ($n=49$)

Figueroa FGA et al. *Am J Hypertension* 1997; 10: Part 2 205A (Abstract).



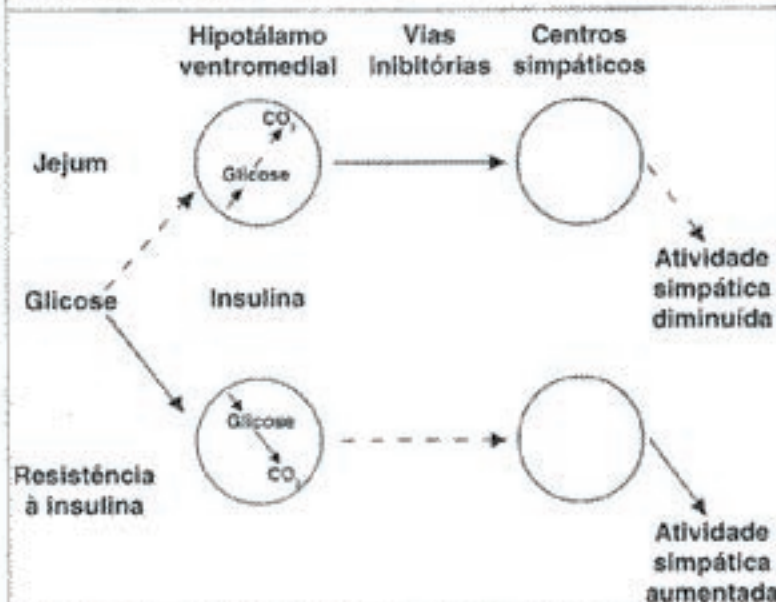
Ativação do sistema nervoso simpático e hipertensão obesidade-induzida

A ingestão, ou a privação de alimentos, controla a atividade simpática, tanto em humanos como em animais de laboratório. Em jejunos, discretas reduções da glicemia e da insulina plasmática resultam em atenuação do metabolismo e disponibilidade da glicose para as células sensíveis à insulina localizadas no hipotálamo ventromedial. Assim, o menor aporte calórico estimula a atividade de vias inibitórias entre o hipotálamo e centros simpáticos tonicamente ativos do cérebro, atenuando a atividade simpática. No período pós-prandial ou em situações de resistência à insulina, ocorrem fenômenos opostos de regulação: o aumento no metabolismo da glicose e a hiperinsulinemia reduzem a atividade das vias inibitórias, desenfreadando centros do sistema nervoso central tonicamente ativos, aumentando, desse modo, a atividade simpática (figura 5).

O sistema nervoso simpático está criticamente envolvido na regulação adaptativa da termogênese. Se, de um lado, o jejum se associa à diminuição da termogênese, o excesso de ingestão de alimentos eleva-a, via maior consumo de energia. Nesses ajustes, o sistema nervoso simpático e a insulina parecem participar ativamente.

Para muitos autores, o sistema nervoso simpático seria o elo entre pressão arterial e resistência à insulina. Landsberg e col, avaliando resultados do "Normative Aging Study", mostraram que a insulina plasmática e a excreção de norepinefrina correlacionam-se significativamente com a pressão arterial. Tal associação persistiu mesmo após ajustes para outras variáveis, tais como índice de massa corporal e distribuição de gordura. Estudos clínicos revelam que os níveis de norepinefrina e a resposta da norepinefrina a estímulos, como ortostatismo e exercícios isométricos, são significativamente maiores em obesos do que em não-obesos.

FIGURA 5



Landsberg L, et al. *Int J Obes* 1985; 9:Suppl 2:63-68.

Nos últimos anos, numerosos trabalhos têm indicado que o sistema nervoso simpático participa ativamente na gênese da hipertensão de obesos. Por exemplo, o bloqueio agudo ganglionar reduz mais a pressão de cães obesos que de cães não-obesos, embora a frequência cardíaca, elevada em animais obesos, pareça estar associada à inibição do parassimpático. Estudos posteriores mostraram que o bloqueio alfa e betaadrenérgico se acompanhou de efetivo controle da hipertensão obesidade-induzida.

A desnervação renal atenua claramente a retenção de sódio e a hipertensão de cães obesos, o que sugere que o comprometimento da relação pressão-natriurese é dependente, pelo menos em parte, de aumento da atividade simpática em nível renal.

Embora alguns estudos clínicos apontem que a insulina estimula a atividade simpática, mesmo na ausência de hipoglicemia, a infusão de insulina na circulação cerebral não eleva a pressão arterial e a hiperinsulinemia pode não ser a causa da atividade simpática aumentada em obesos hipertensos. Em humanos, quando se eleva dez vezes a concentração plasmática de insulina, registra-se aumento da atividade simpática da musculatura esquelética, embora não se observe elevação na resistência de vasos do antebraço ou aumento da pressão arterial. Portanto, os mecanismos pelos quais a obesidade estimularia a atividade simpática permanecem pouco definidos.

Alterações em genes responsáveis pela lipólise controlada por catecolaminas

O envolvimento de genes na regulação do metabolismo e na função das catecolaminas tem papel preponderante na fisiopatologia da obesidade humana em função do controle do dispêndio de energia por elas exercido, quer quando atuam como hormônios, quer como neurotransmissores.

O fator-chave do balanço energético é a mobilização de lipídeos pela lipólise de células adiposas. Se os níveis de catecolaminas estão elevados em obesos hipertensos, tendo em vista promover maior consumo energético e controlar o ganho de peso, como explicá-los em processo em que deveria predominar a lipólise catecolamino-mediada? A resposta a essa instigante pergunta veio recentemente com a identificação de polimorfismos em códons do adrenorreceptor beta 2 (BAR-2), tido como o mais atuante receptor lipolítico de adipócitos humanos. Em dezembro de 1997, um grupo sueco, liderado pela Dra. Valérie Large, do Karolinska Institute, mostrou que o polimorfismo Gln27Glu no BAR-2 é importante marcador genético da obesidade humana, tendo sido expresso em 24% das 140 mulheres estudadas, que apresentavam grande variação de sua massa adiposa. Homozigotos para Glu27 tinham não só 20 Kg de excesso de massa gordurosa como 50% de seus adipócitos eram mais volumosos que os do grupo controle. Já a variante Gly16 associou-se à melhor função do BAR-2.

Leptina, provável elo entre hipertensão e obesidade

A obesidade é um fenótipo complexo que reflete influências de genes e do meio ambiente e, neste sentido, é o protóti-

po de muitas doenças que confrontam a medicina em seu sentido mais amplo, o qual inclui os campos biológico, epidemiológico e clínico. Entre os conceitos mais importantes desses fenótipos, está a idéia de que genes relevantes atuam como mediadores de susceptibilidade à doença em determinado contexto ambiental e não há ocorrência inevitável do fenótipo independentemente do meio ambiente.

Os genes que expressam predisposição à obesidade afetam o consumo e o dispêndio de energia e a distribuição de calorias entre tecidos magros e adiposo. Caracterizar, portanto, que genes seriam relevantes na definição metabólica e do próprio fenótipo é um desafio que tem sido enfrentado há anos em modelos animais de obesidade com o objetivo de se caracterizarem genes igualmente relevantes no homem. Há mais de 40 anos, uma série de mutações autossômicas dominantes e recessivas foram descritas em camundongos e ratos. Nos últimos quatro anos, a clonagem molecular de todos esses genes foi obtida. Codificou-se, também, moléculas desses genes que parecem interagir com sistemas fisiológicos responsáveis pelo volume e distribuição de gordura.

Genes da obesidade e suas funções são apresentados na tabela 1. É importante ressaltar que a localização dos mesmos, em genomas de roedores e humanos, já é bem conhecida, bem como sua estrutura genética e sequência estrutural, o que oferece um poderoso instrumento para a compreensão da obesidade humana e de suas complicações.

A clonagem do gene *ob* e a identificação de seu produto, a leptina (do grego leptos, significando magro), abriram as portas da pesquisa biomédica a respeito deste polipeptídeo de 167 aminoácidos. Sabe-se, hoje, que a leptina reduz o consumo de alimentos e aumenta o dispêndio de energia, o que resulta em redução da gordura corporal e restabelecimento da sensibilidade à insulina em camundongos *ob/ob* que são deficientes em leptina.

A produção de leptina é exclusiva das células adiposas de animais e seres humanos, indicando que estas células atuam como órgão secretor (figura 6). Glicocorticóides, insulina e estrógenos aumentam a produção de leptina. A leptina se liga aos receptores do plexo coróide e entra no cérebro por transporte, que pode ser saturado. No cérebro, a leptina reduz as concentrações do neuropeptídeo Y, (NPY) que é importante estimulador do apetite. Diminuição do NPY reduz em camundongos *ob/ob* o consumo de alimentos, a atividade simpática e restabelece a fertilidade desses animais. Em virtude dos efeitos da leptina sobre os hormônios liberadores da somatotrofina e gonadotrofinas, reconhece-se hoje que o peptídeo exerce papel crítico de ligação entre depósitos somáticos de energia, a fertilidade e o crescimento.

Complementando a descoberta da leptina, foram caracterizados seus receptores. Defeitos nos mesmos (mutações ou variações alélicas) produzem a síndrome do camundongo diabético *db/db* e do rato gordo Zucker (*fa/fa*). Esses receptores são encontrados amplamente no organismo (cérebro, pulmões, rins, músculos e células adiposas).

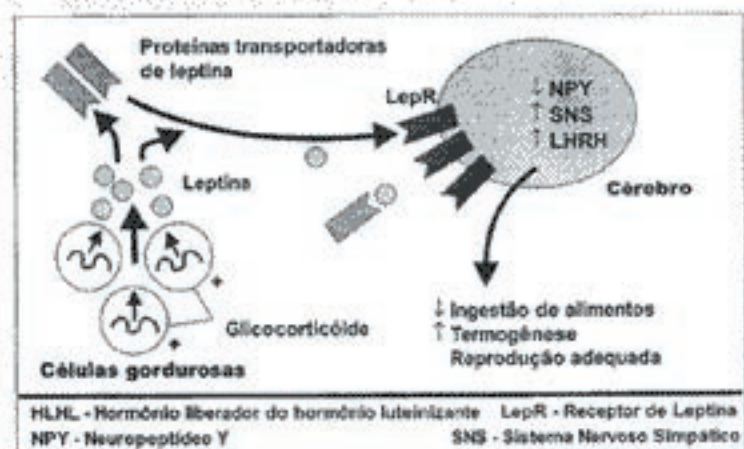
Embora a leptina exerça um potente efeito antiobesidade em roedores leptino-deficientes, seu papel na fisiopatologia e tratamento da obesidade humana está ainda sendo definido. Por exemplo, em humanos o gene *LEP* só foi descrito em poucos indivíduos brancos com obesidade extrema e em um grupo hispânico, não sendo encontrado em índios Pima, nos quais obesidade e diabetes são comuns.

Em obesos humanos, os níveis plasmáticos de leptina são proporcionais à massa de gordura corporal. Diferentemente dos animais *ob/ob*, nos quais a administração de leptina normaliza a disponibilidade de glicose insulino-controlada, os obesos humanos têm elevados níveis circulantes do peptídeo, caracterizando um possível "estado de resistência" ao mesmo. Em verdade, em tecidos humanos, a leptina diminui a sensibilidade à insulina (quadro 2).

TABELA 1

MUTAÇÕES EM ROEDORES OBESOS E HOMÓLOGOS HUMANOS

Gene	Mutação	Produto Genético	Cromossomo Roedor	Homólogo Humano	Efeito da Mutação
<i>Lep</i>	<i>ob</i>	Leptina	6 (cam.)	7q31-3	Deficiência leptina
<i>Lepr</i>	<i>db</i>	Receptor leptina	4 (cam.)	1p31-p22	Comprometimento transdução sinal
<i>Lepr</i>	<i>fa</i>	Receptor leptina	5 (rato)	1p31-p22	Comprometimento transdução sinal
<i>Cpe</i>	<i>fat</i>	Carboxipeptidase E	8 (cam.)	11p15	Processamento de prohormônios e neurotransmissores
Agouti	<i>A</i>	Proteína sinalizadora Agouti	2 (cam.)	20q11-2	Bloqueio de receptor de melanocortina-4



Mecanismos de controle exercidos pela leptina sobre a ingestão de alimentos, termogênese e sistema reprodutor. Adaptado de Bray GA. *Leptin and Leptinomania*. *Lancet* 1996; 348:1-3

Se a obesidade em humanos expressa uma mutação que afeta a capacidade do receptor de se acoplar à molécula efetora pode-se entender, então, por que os níveis de leptina estão tão elevados no sobrepeso. Outra hipótese alternativa seria a de que a "resistência à leptina" ocorreria por redução na capacidade de transporte da molécula por receptores do plexo coróide, retardando a sua entrada no cérebro.

Leptina e hipertensão - Evidências preliminares

A administração, em *bolus*, de leptina não causa elevação da pressão arterial ou da frequência cardíaca. Contudo, recentemente, Haynes e col. observaram que a administração aguda do polipeptídeo estimula intensamente a atividade simpática em nível de supra-renais, rins e tecido adiposo marrom de ratos anestesiados. Em contrapartida, a leptina causa natriurese e diurese, o que aponta para efeitos diametralmente opostos sobre mecanismos reguladores da pressão arterial.

Recentemente, Shek e col. relataram que o uso crônico de leptina eleva a pressão arterial e a frequência cardíaca, embora o alteamento pressórico seja lento e se torne aparente apenas após três a quatro dias de infusão contínua.

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos hipertensores não foram ainda completamente esclarecidos. Uma possibilidade seria a de que ocorre ativação do sistema nervoso simpático, já que a leptina interage com receptores hipotalâmicos, não só reduzindo o apetite como ativando o tônus simpático. Ainda que RNA mensageiros para receptores de leptina já tenham sido caracterizados no coração, a função desses receptores não foi estabelecida. Seria mais plausível admitir que a taquicardia, observada durante o uso crônico de leptina, é consequência do aumento da atividade simpática no coração ou mesmo da supressão do tônus parassimpático.

Os efeitos sobre a excreção de sódio mediados pela leptina são contraditórios, havendo relatos de que em animais nor-

QUADRO 2

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS E AÇÕES DA LEPTINA

1. Regula o consumo de alimentos e o apetite (Haffner SM et al. *Int J Obes Relat Disord* 1997; 21:393-9).
2. Níveis de leptina correlacionam-se com a massa de tecido adiposo (Turpeinen AK et al. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:284-7).
3. Reduz o peso, independentemente da redução na ingestão de alimentos, por interferir na termogênese (Haynes WG et al. *J Clin Invest* 1997; 100:270-8).
4. Aumenta a atividade simpática do tecido adiposo marrom termogênico. (Haynes WG et al. *J Clin Invest* 1997; 100:270-8).
5. A hiperinsulinemia, mas não a hiperglicemia, eleva os níveis séricos de leptina podendo atuar, por essa via, nos depósitos de gordura (Boden G. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 81:3419-23).
6. Correlaciona-se, inversamente, de acordo com ritmo circadiano, com a sensibilidade à insulina. (Boden G. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 81:3419-23).
7. Tem efeitos antidiabéticos diretos, depletando triglicerídeos das ilhotas pancreáticas e aumentando a oxidação de AGL (Shimabukuro M. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4637-41).
8. Corrige a infertilidade, restabelecendo a secreção de gonadotrofinas (Weigle DS. *Ann Endocrinol* 1997; 58:132-6).
9. O exercício aumenta os níveis de leptina em homens e mulheres (Hickey MS. *Am J Physiol* 1997; 272:E562-E566).
10. Aumenta a excreção de sódio e a excreção de água (Jackson EK. *Hypertension* 1996; 28:517 - Abstract).

mais ela aumenta a natriurese, embora isto não seja observado em ratos espontaneamente hipertensos. Em avaliações crônicas, o peptídeo não induz mudanças apreciáveis na excreção de sódio e volume urinário, e o fluxo plasmático renal e a resistência vascular renal se elevam. É possível que o aumento da pressão arterial desloque a curva da pressão natriurese para valores pressóricos mais elevados, o que, em animais normais, aumentaria a diurese e a natriurese. Desconhece-se, ainda, se esse efeito dependeria de ações renais diretas da leptina ou seria mediado pela estimulação simpática.

A concentração plasmática de leptina está alteada em hipertensos obesos humanos, sendo possível, em função de evidências experimentais, que o hormônio participe do controle de mecanismos de regulação da pressão arterial.

Tratamento da hipertensão e obesidade - Duas histórias semelhantes em tempos de acontecimento distintos

A história do tratamento da obesidade está marcada por episódios de grande insucesso. Em 1893, utilizou-se extrato de tireóide com a intenção de se reduzir o peso, o que acabou por induzir profundas alterações catabólicas do hormônio sobre ossos e músculos. Depois, em 1933, empregou-se o dinitrofenol, que causava neuropatia e catarata. O uso de anfetaminas, introduzidas no mercado em 1937 e ainda utilizadas, não só leva à dependência como foi responsável por várias mortes quando associado ao uso de diuréticos e digital. Em 1978, 17 mortes foram relatadas pelo uso de dietas de baixo teor energético contendo colágeno como principal fonte de proteína. O último problema apareceu em 1997, quando se descreveu que a associação de fenfluramina e fentermina poderia levar à degeneração valvar cardíaca.

Antes da introdução da clorotiazida em 1958, dispunha-se, para controle da hipertensão, de anti-hipertensivos cujo emprego era acompanhado de efeitos colaterais substanciais e incompatíveis com uma qualidade de vida razoável. Não obstante, bloqueadores ganglionares, reserpina e hidralazina, em que pesem seus inconvenientes, foram utilizados por muitos anos. A alternativa, principalmente para os casos de hipertensão severa e maligna, era a simpatectomia, que foi indicada como solução drástica para o controle de alguns hipertensos selecionados.

Atualmente, o tratamento da obesidade se assemelha ao da hipertensão antes de 1958: dietas de baixo valor energético, cirurgia de "by-pass" gástrica e intestinal e drogas que, infelizmente, produzem efeitos deletérios aos que delas fazem ou fizeram uso.

É possível que 1998 seja para a obesidade o que 1958 foi para a hipertensão. Orlistat, um inibidor da lipase pancreática, pode ser visto como análogo aos diuréticos, pois aumenta a excreção de triacilgliceróis não digeridos pelo intestino, à semelhança da maior excreção de sódio promovida por diuréticos. Contudo, esse medicamento não recebeu aprovação do FDA para uso clínico. Existem, porém, outras alternativas, como as glitazonas, que melhoram a função de receptores insulínicos e os agonistas de receptores imidazolinícos, que, além

de controlarem o peso e o apetite em ratos espontaneamente hipertensos, reduzem eficientemente a pressão arterial.

Perspectivas no tratamento do hipertenso obeso

Glitazonas

Nos últimos anos, não só os farmacologistas de Institutos de Pesquisa como a Indústria Farmacêutica têm-se devotado, com grande empenho, à descoberta de drogas que possam reduzir a resistência periférica à insulina. Esse esforço considerável resultou no desenvolvimento de derivados da tiazolidinediona que, além de corrigirem a hiperglicemia e hipertrigliceridemia de animais com resistência à insulina e diabetes tipo II, também previnem e controlam a hipertensão de ratos Dahl sódio-sensíveis, ratos Zucker obesos e resistentes à insulina e de modelos não-associados à resistência à insulina, tais como animais com hipertensão renovascular umrim, um-clip (Goldblatt 1k/1c).

Um dado interessante desta nova classe de drogas, que inclui entre outras a Troglitazona, a Ciglitazona e a Pioglitazona, é que se liga a isoformas de receptores ativados pelo proliferador de peroxissomas (PPAR). Tais receptores, que pertencem à superfamília de receptores nucleares, é um fator de transcrição que promove a diferenciação de fibroblastos em tecido adiposo e a expressão de genes envolvidos no metabolismo intermediário. Em humanos, o receptor tem predominância nos tecidos adiposo, muscular e no intestino grosso. Além disso, as glitazonas parecem reduzir a resistência à insulina, aumentando a captação periférica de glicose.

Em poucos estudos multicêntricos, as glitazonas mostraram-se eficazes em diminuir os níveis de glicemia e os valores da hemoglobina glicosilada em pacientes diabéticos tipo II. Esses fármacos não afetam a produção endógena de glicose, parecendo exercer suas ações graças à maior disponibilidade muscular de glicose mediada pela insulina.

Já os mecanismos responsáveis pelos efeitos hipotensores estão menos definidos. A Pioglitazona, por exemplo, diminui a resistência arteriolar periférica de ratos Dahl sensíveis ao sódio por inibir o crescimento de células musculares lisas. Por outro lado, a Ciglitazona é capaz de abolir elevações sustentadas de cálcio intracelular induzidas pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Não se tem evidências de que a redução da pressão arterial, pelo menos em animais obesos, seja dependente da restauração da sensibilidade à insulina.

Em hipertensos obesos, com marcante resistência à insulina, as glitazonas poderão se tornar alternativa importante de controle de ambas as situações. É preciso, porém, aumentar o número de ensaios clínicos para se adquirir maior experiência com essa nova classe de fármacos. Em estudo multicêntrico, envolvendo 2.510 pacientes, a Troglitazona causou disfunção hepática em 48 pacientes (1,9%), além de provocar lesão histológica de hepatócitos, comprovada histologicamente. Essas alterações foram reversíveis em todos os pacientes.

Moxonidina e Rimelnidina

Estudos recentes sobre a farmacologia de regulação da pressão arterial levaram à descoberta de um novo receptor no Sistema Nervoso Central (medula ventrolateral), nos rins e no tecido cardíaco. Esse receptor foi denominado imidazolinico pelo fato de que substâncias com um anel imidazolinico ligam-se seletivamente a ele. A ativação de receptores imidazolinicos se correlaciona nitidamente com o efeito de redução da pressão arterial. Fármacos, como a Moxonidina e a Rimelnidina agem como agonistas de receptores imidazolinicos, inibindo os neurônios simpáticos periféricos e causando vasodilatação arteriolar e normalização da pressão arterial anteriormente elevada.

Embora se saiba que os efeitos redutores sobre a pressão arterial de anti-hipertensivos de ação central como a Clonidina têm claramente correlação com receptores alfa-2 adrenérgicos, drogas como a Moxonidina têm seletividade 200 a 300 vezes maior pelos receptores imidazolinicos que pelos receptores alfa. Ressalte-se que parte substancial desse novo conceito que envolve os receptores imidazolinicos no controle da pressão arterial foi desenvolvida por Paschoal Bousquet e Eduardo Tibiriça, este último um farmacologista brasileiro ligado, hoje, ao Instituto Oswaldo Cruz.

A atividade anti-hipertensiva da Moxonidina e da Rimelnidina parece, também, estar relacionada à redução da atividade plasmática de renina por ação direta nos rins. Esses agentes apresentam efeitos diurético e natriurético passageiros e aumentam discretamente o ritmo de filtração glomerular.

Tanto em repouso como em condições de estresse (exer-

cício físico, por exemplo), a Moxonidina causa significativa redução nas concentrações de noradrenalina e adrenalina. Essa ação é particularmente importante, pois refreia qualquer contra-regulação neurohumoral responsável por efeitos adversos graves, e às vezes fatais, de alguns anti-hipertensivos. Isto também explica por que os agonistas de receptores imidazolinicos, embora reduzam efetivamente a resistência periférica, não alteram a frequência cardíaca ou o débito cardíaco.

Quanto às ações sobre o sistema nervoso central, testes psicométricos apontaram que a Moxonidina não mostrou qualquer prejuízo, durante o seu uso prolongado, ao estado de vigília, contrariamente à Clonidina, que causa sedação às vezes grave e prolongada.

Embora os elos entre as alterações hemodinâmicas e metabólicas da Síndrome Hipertensiva não sejam conhecidos, é provável que a hiperatividade do sistema nervoso simpático esteja implicada nesta associação. Numerosos trabalhos experimentais realizados em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), que replicam algumas anormalidades da Síndrome Hipertensiva em humanos, apontam nessa direção.

Nos últimos anos, o grupo do Dr. Paul Ernsberger da Case Western Reserve University tem investigado os efeitos da Moxonidina em ratos SHR obesos e magros. Moxonidina administrada durante três meses aos dois grupos de animais não somente reduziu a pressão arterial como controlou, também, os níveis elevados de triglicerídeos, colesterol, insulina e a excreção de proteína na urina no grupo SHR obeso (tabela 2). Além disso, a intolerância à glicose melhorou nitidamente tanto em ratos obesos como nos magros hipertensos. Um dado que merece atenção nesse estudo foram os efeitos da Moxonidina sobre o peso e o apetite. A Moxonidina foi capaz de controlar o

TABELA 2

AValiação do Tratamento Crônico da Moxonidina (mg/kg/dia/90 dias) sobre Parâmetros Hemodinâmicos e em Ratos Espontaneamente Hipertensos, Obesos e Magros

	SHR Obeso		SHR Magro	
	Controle	Moxonidina	Controle	Moxonidina
Pressão Arterial (mmHg)	127 ± 3	99 ± 5*	141 ± 4	88 ± 6*
Peso (g)	630 ± 6,8	410 ± 17**	320 ± 12,9	290 ± 13
Ingestão alimentos (g/dia)	25 ± 1	13 ± 1,3*	19 ± 1	17 ± 1,1
Proteinúria (mg/24h)	182 ± 30	86 ± 21*	38 ± 10	45 ± 15
Triglicerídeos (mg/dl)	600 ± 53	178 ± 39*	64 ± 5	89 ± 11
Colesterol (mg/dl)	137 ± 12	89 ± 13*	59 ± 5	53 ± 2
Insulina (ng/ml)	20 ± 3	7 ± 1*	0,67 ± 0,08	0,96 ± 0,16*
Tolerância à glicose				
Glicemia máxima (mg/dl)	225 ± 30	151 ± 26*	180 ± 24	193 ± 29
Retorno aos níveis basais (min)	> 240	120	> 180	180

*Média ± Erro Padrão da Média. ** p < 0,05, 0,01 vs. Ziegler D et al. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27 (Suppl. 3): S26-S37.

apetite e o peso de ratos obesos hipertensos não tendo, porém, nenhum efeito sobre os SHR magros. Tais achados estão de acordo com os obtidos em análise retrospectiva realizada em 228 hipertensos essenciais, nos quais se mostrou redução significativa dos níveis de glucose em jejum com Moxonidina quando comparados aos dados do grupo placebo.

Há alguns meses a Moxonidina é comercializada no Brasil. A prática clínica tem mostrado que é um anti-hipertensivo eficaz, semelhante, em doses equipotentes, aos inibidores de enzima de conversão, antagonistas de cálcio e bloqueadores betaadrenérgicos. É bem tolerado, embora se possa observar boca seca, sedação e cefaléia no início do tratamento. Efeitos estes que tendem a desaparecer com o tempo. Não existem, porém, evidências de que os efeitos favoráveis da droga sobre a redução do peso e diminuição do apetite se reproduzam claramente em humanos, ou que haja resgate da sensibilidade à insulina com o seu emprego prolongado. Esses são pontos importantes, pois se for demonstrado que o controle metabólico pode ser alcançado, paralelamente à redução do peso e da pressão arterial pelo uso de Moxonidina ou Rimelnidina, estaremos realmente diante não só de um conceito novo, como de uma nova fase muito promissora da abordagem terapêutica da obesidade e da hipertensão.

Conclusões

Em que pese a disponibilidade de agentes anti-hipertensivos eficientes e estratégias de controle não-farmacológico, a hipertensão arterial essencial é, ainda neste final de século, um problema maior de saúde pública. Nos Estados Unidos, 24% da população é hipertensa, ou seja existem aproximadamente 50 milhões de hipertensos. Setenta por cento dessa população sabe ser hipertensa e metade está sendo tratada. Contudo, apenas 24% dos hipertensos têm sua doença sob controle, o que significa que 30 milhões estão sob o risco de um evento cardiovascular. Em outros países do mundo ocidental, esses números não são diferentes, podendo-se até arriscar que naqueles em condições sócio-econômicas semelhantes às do Brasil as previsões sejam até mais pessimistas.

A morbidade e a mortalidade associadas à obesidade são inegáveis, mas aceita-se que a redução do peso melhora o prognóstico das doenças relacionadas ao sobrepeso, como hipertensão e diabetes. Estima-se, por exemplo, que um aumento ponderal de 10 a 20% em relação ao peso ideal se acompanha de elevação de 25% na incidência de mortalidade por doença coronariana e de 10% na mortalidade por acidente vascular cerebral. Se esse aumento for de 40%, as chances de haver morte por infarto do miocárdio ou morte súbita chegam a assustadoras cifras de 70% e, no caso de

acidente vascular cerebral, 75%! Mesmo aumentando desencorajadoramente o risco cardiovascular e de mortalidade total, esses fatos recebem pouca atenção e os que têm alertado para o problema têm sido até condenados como heréticos pessimistas. Talvez os médicos estejam frustrados, seja pela sua incapacidade de controlar o peso – certamente por não existir esquema medicamentoso ou nutricional eficiente – seja por se sentirem mais confortáveis em deixar seus pacientes seguirem os próprios caminhos, já que sobrepeso e obesidade discreta e moderada são interpretados como estados saudáveis.

Há que se alertar, porém, que não se pode estar cego à experiência adquirida com essa doença nos últimos 40 anos, já que suas causas foram desvendadas e apontaram-se associações metabólicas complexas, às vezes contraditórias. Mas que fique claro que, pelo menos em seres humanos, os fatores sociais e econômicos são determinantes e mostram-se tão ou mais importantes que as anormalidades metabólicas herdadas. Embora exista uma correlação nitidamente linear entre peso corporal e afluência sócio-econômica nas sociedades desenvolvidas, ocorre relação inversa, pelo menos em mulheres, em países em desenvolvimento. Esta realidade foi posta à mostra no Brasil, em 1993, pela Dra. Rosely Sichieri, do IMS da UERJ, que indicou que as curvas de prevalência de sobrepeso de mulheres brasileiras ultrapassavam, na faixa dos 45 a 64 anos de idade, as de mulheres americanas, inglesas e canadenses. Não é improvável que, excetuando-se os grupos sociais situados abaixo dos limites da pobreza, estejamos replicando uma cultura de aparente prosperidade consumindo dietas de alto valor calórico e de baixo custo, sem falar que somos alvos de pressão constante e não-controlada do marketing dos "fast-food" e dos "mc donald's". Repetindo William Jeffcoate, em seu memorável Editorial publicado em março de 98 no *Lancet*: "Obesidade é uma doença da sociedade e não do indivíduo (...) que exige atenção urgente não apenas dos profissionais de saúde, mas, e principalmente, dos políticos, estes particularmente afeitos às sugestões dos donos de supermercados para reestruturar o sistema de saúde. . ."

Hipertensão e obesidade chegam juntas neste final de século, atingindo proporções epidêmicas. O nível de conscientização da população sobre o que elas representam continua alarmantemente baixo, mesmo em sociedades afluentes. Há que se entender os mecanismos básicos, moleculares e genéticos que desarranjam a homeostase metabólica, cardiovascular e neuroendócrina. Sem esquecer, porém, que são doenças com marcante viés social e que necessitam não só de meios farmacológicos de controle, mas de aguda consciência de como preveni-las. Caso contrário, hipertensão e obesidade juntas serão "le mal du prochain siècle".

1. BRAY G. Drug Treatment of obesity: don't throw the baby out with bath water. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 67, p. 1-4, 1998.
2. BURT VL, WHELTON P, ROCELLA EJ. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*, v. 25, p. 305-11, 1995.
3. ERNSBERGER P, ROLETAKY RJ, COLLINS LA, BEDOL D. Sympathetic nervous system in salt-sensitive and obese hypertension: amelioration of multiple abnormalities by a central sympatholytic agent. *Cardiovasc. Drug. Ther.*, v. 10, p. 275-82, 1996.
4. FLIER JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, v. 94, p. 4242-45, 1997.
5. HALL JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am. J. Hypertens.*, v. 10, p. 495-555, 1997.
6. IMURA H. A novel antidiabetic drug, troglitazone - reason for hope and concern (Editorial). *N. Eng. J. Med.*, v. 338, p. 908-9, 1998.
7. JEFFCOATE W. Obesity is a disease: food for thought. *Lancet*, v. 351, p. 903-4, 1998.
8. LARGE V, HELLSTROM L, REYNISDOTTER S, LONNQVIST F, ERIKSON P, LANNFELT L, ARNER P. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associated with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J. Clin. Invest.*, v. 100, p. 3005-13, 1997.
9. REAVEN GM, LITHELL H, LANDSBER GL. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.*, v. 334, p. 374-82, 1996.
10. SHEK EW, BRANDS MW, HALL JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, v. 31 (part 2), p. 409-14, 1998.
11. SICHIERI R, COITINHO DC, LEÃO MM, RECINE E, EVERHART JE. High temporal, geographic, and income variation in Body Mass Index among adults in Brazil. *Am. J. Public. Health*, v. 84, p. 793-8, 1994.
12. SKYLER JS, MARKS JB, SCHNEIDERMAN N. Hypertension in patients with *Diabetes mellitus*. *Am. J. Hypertens.*, v. 8, p. 1005-55, 1995.
13. STEINBERG HO, CHAKER H, LEAMING R, JOHNSON A, BRECHTEL G, BARON AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J. Clin. Invest.*, v. 97, p. 2601-10, 1996.
14. TIBIRIÇA E, FELDMAN J, MERMET C, GONON F, BOUSQUET P. An imidazoline-specific mechanism for Yohimbine and Idazoxan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 256, p. 606-13, 1991.
15. ZHANG Y, PROENÇA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, v. 372, p. 425-32, 1994.

* Os autores estão à disposição dos leitores para fornecer a lista completa de referências do texto.

Feocromocitoma maligno

Comentário:

Dr. José Nery Praxedes^{2*}
Dr. David José de Barros Machado³
Dr. Edivaldo Celso Vidal^{3}**
Dr. José Luiz Santello²
Dr. Marcello Marcondes¹

*Disciplina de Nefrologia do
 Hospital das Clínicas da
 Faculdade de Medicina da
 Universidade de São Paulo*

*1- Professor Titular
 2- Professor-Doutor
 3- Pós-Graduando*

*** Professor Assistente do
 Departamento de
 Clínica Médica da
 Universidade Federal de Uberlândia-MG*

M.A.L., sexo feminino, branca, 24 anos, casada, do lar, procedente de Uberlândia/MG, há dez meses, no quarto mês de gestação, passou a apresentar episódios de palpitação e cefaléia. Foi constatada hipertensão arterial leve, persistente, tratada apenas com restrição de sal e repouso. No 6º mês, houve episódio de síncope de curta duração e elevação mais severa da pressão arterial. A paciente foi medicada com alfametildopa, na dose de 250 mg três vezes ao dia. No 8º mês foi submetida a cesárea com raquianestesia, devido a níveis tensionais de 180 x 150 mmHg com suspeita de pré-eclâmpsia. Manteve-se hipertensa e taquicárdica após o parto, permanecendo em UTI com grandes oscilações dos níveis tensionais. Notou-se tumoração no abdome. A ultrasonografia revelou massas perirenais à E. A paciente foi encaminhada para investigação, após estabilização do quadro, e admitida em 16.04.97, em bom estado geral, corada, eupnéica, com PA de 130 x 90 mmHg, em uso de captopril 100 mg e clortalidona 50 mg/dia, F=96 bpm, peso 56 Kg, altura 1,65 m. O exame físico não indicou particularidades, exceto tumoração palpável em flanco esquerdo com aproximadamente 6 cm de diâmetro, móvel. Fundo de olho grau I de Keith e Wagener. Exames complementares indicaram glicemia = 98 mg/dl; uréia = 31/dl; creatinina = 1,1 mg/dl; Hb = 12,2 g%, Ht = 38%; leucócitos = 5.200; sódio = 135 mEq/l; potássio = 3,9 mEq/l; cálcio = 9,8 mg/dl; fósforo = 4,5 mg/dl. Exames de urina e ecocardiograma normais.

Ácido vanilmandélico (VMA) 18 mg/24 horas (valores normais 2-12), metanefrina urinária 7,5 mcg/mg de creat. (0,05-1,2) catecolaminas urinárias: norepinefrina 863 (14-80), epinefrina 68 (0,5-

20) e dopamina 426 (65-400) mcg/24 horas. Catecolaminas plasmáticas: norepinefrina 2850 (40-268), epinefrina 316 (0-75) e dopamina 85 (0-83) pg/ml. Dosagens séricas de calcitonina, gastrina, PTH, ACTH e cortisol normais, afastando hipótese de neoplasia endócrina múltipla. Mapeamento de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com I₁₃₁ revelou grande concentração anormal do marcador em massa abdominal, prejudicando a avaliação de outros focos na região devido à intensa captação tumoral (figura 1).

MIBG-48HRS-ANT.



Figura 1. Mapeamento abdominal com I₁₃₁ MIBG mostrando grande área de captação na região tumoral.

Tomografia computadorizada (TC) de abdome mostrou duas massas heterogêneas infra-renais à esquerda, de 6,6 x 5,0 e 7,3 x 5,1 cm, além de linfadenopatia periaórtica e em hilo renal esquerdo (figura 2). A ressonância nuclear magnética (RNM) confirmou as imagens da tomografia, mostrando ainda intensificação do sinal nas aquisições em peso T₂ quando comparadas ao peso T₁ (figura 3). Teste da clonidina apresentou queda da PA de 110 x 70 para 90 x 50 mmHg mas sem redução significativa dos níveis plasmáticos de catecolaminas. O teste da metoclopramida mostrou elevação da PA de 127 x 88 para 186 x 129 mmHg, e da

*Endereço para correspondência:
 Hospital da Beneficência Portuguesa
 R. Maestro Cardim, 769 - São Paulo-SP
 01323-001 Tel.: (011) 287-0022

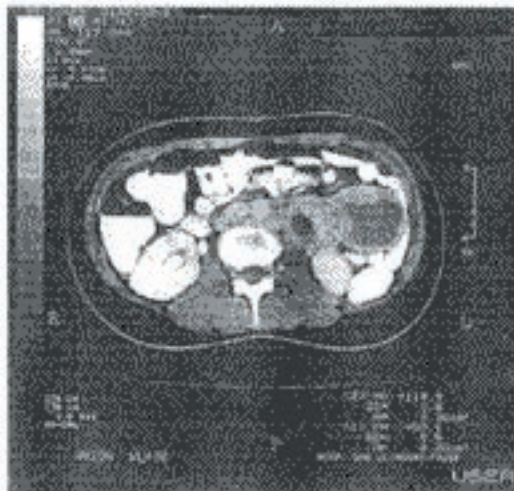


Figura 2 - Tomografia contrastada de abdome mostrando duas grandes massas próximas ao polo inferior do rim esquerdo, com áreas de necrose central.

freqüência cardíaca de 97 para 135 bpm com elevação das catecolaminas plasmáticas.

Após duas semanas de bloqueio alfa-adrenérgico com prazosina 2 mg, 2 vezes ao dia e betaadrenérgico com propranolol 80 mg, 2 vezes ao dia a paciente foi submetida a cirurgia em 13.05.97 com retirada das duas massas identificadas e dos gânglios linfáticos abdominais. No ato operatório apresentou oscilações da PA com picos hipertensivos durante, e hipotensão após a ressecção dos tumores, controlados com infusão de nitroprussiato de sódio e expansão volêmica. Após a cirurgia manteve-se normotensa, mas persistentemente taquicárdica, com níveis urinários de metanefrina e plasmáticos de catecolaminas normais.

Exame anatomopatológico: feocromocitoma maligno com presença tumoral em gânglios linfáticos (peroxidase positiva para cromogranina e enolase). Recebeu alta no 14º pós-operatório normotensa, com freqüência cardíaca tendendo a se normalizar. Realizado mapeamento controle com MTBG que mostrou captação anômala em epigástrio e, em pequena área suprapúbica esquerda (figura 4). Realizada nova RNM que revelou massa residual retrocrurol esquerda de 4,0 x 1,5 cm e pequeno nódulo suprapúbico de 1,5 cm com hipersinal em T₂ (figura 5).

Readmitida em 20.08.97 assintomática, PA 110 x 70 P88 exame físico sem particularidades. Catecolaminas plasmáticas normais. Teste da metoclopramida sem resposta tensional mas com elevação dos níveis plasmáticos de norepinefrina de 260 para 459 pg/ml. Mapeamen-

to com MIBG inalterado. Apesar de normotensa, foi submetida a bloqueio alfa com prazosina 1 mg, 2 vezes ao dia e propranolol 40 g, 2 vezes ao dia durante uma semana. Reoperada em 09.09.97 e realizada ressecção da massa retrocrurol via toracofrenolaparotomia. Houve elevação transitória da PA com a manipulação cirúrgica sem necessidade de medicação. Não foi identificado o nódulo suprapúbico. Pós-operatório sem intercorrências, pressão arterial e freqüência cardíaca normais, níveis plasmáticos de catecolaminas normais, teste da metoclopramida negativo. Mapeamento com MIBG dois meses após mostra apenas persistência da pequena área de acúmulo suprapúbico à esquerda. A paciente está evoluindo normotensa, com níveis de catecolaminas persistentemente normais, em preparo para tratamento do nódulo residual com impregnação por MIBG em dose terapêutica.

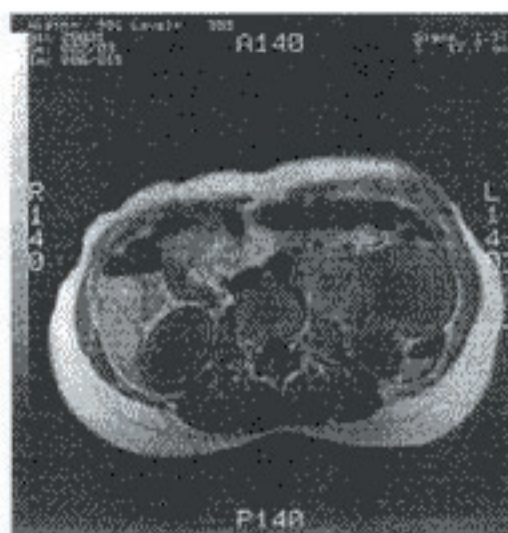


Figura 3A. Ressonância nuclear magnética do abdome, com aquisição em peso T₁ mostrando imagem semelhante à tomografia.

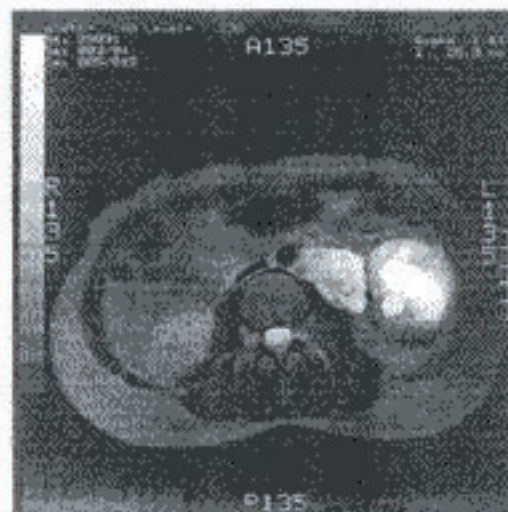


Figura 3B. Imagem da mesma região da figura 3A, adquirida em peso T₂ mostrando a intensificação do sinal das imagens tumorais.



Figura 4. Mapeamento abdominal após a primeira cirurgia. Presença de área captação paramedial E e área menor suprapúbica E.



Figura 5. Ressonância nuclear magnética mostrando massa residual retrocrurol E.

Discussão

Embora pouco freqüente (0,5% dos adultos hipertensos), o feocromocitoma é uma forma singular de hipertensão secundária cujo diagnóstico e tratamento, além de freqüentemente resultar na cura do paciente, representam desafio e exercício clínicos fascinantes. É certamente uma forma de hipertensão subdiagnosticada, a julgar pelos achados acidentais em autópsia, cirurgias ou em métodos de imagens^{1,2}.

A apresentação clínica dos feocromocitomas é característica e auxilia na detecção e estadiamento diagnóstico. Entretanto, várias outras condições de hiperatividade simpática se manifestam com sintomas e sinais clínicos semelhantes, dificultando o diagnóstico diferencial e tornando, na maioria das vezes, indispensável a triagem laboratorial³. Particularmente, a clássica tríade descrita nos pacientes sintomáticos, constituída de cefaléia, taquicardia e sudorese em pacientes hipertensos apresenta grande sensibilidade diagnóstica, sendo relatada em até 93,8% dos pacientes com feo⁴.

A triagem laboratorial para a detec-

ção de prováveis portadores de feocromocitoma é indicada a partir de uma suspeita clínica ou de um achado acidental com métodos de imagem.

É feita pela determinação das catecolaminas plasmáticas ou da excreção urinária das catecolaminas livres e seus metabólitos. Embora não exista concordância quanto a qual o melhor dos testes, é importante levar em conta a disponibilidade e os custos. Na prática, recomenda-se, de início, a dosagem na urina de 24 horas dos metabólitos VMA e/ou metanefrina. Em nosso meio são em geral mais disponíveis e menos onerosos, particularmente a metanefrina, que apresenta grande sensibilidade e especificidade diagnóstica⁴.

Havendo disponibilidade podem ser também dosadas catecolaminas livres na urina, que no feo costumam apresentar valores superiores ao dobro do limite máximo de normalidade.

Quanto às catecolaminas plasmáticas, sua determinação pode ser usada como tiragem inicial e também para confirmar o diagnóstico e determinar o curso posterior da investigação. Quando as catecolaminas plasmáticas (epinefrina + norepinefrina) ultrapassam 2000 pg/ml, o diagnóstico de feocromocitoma está definido. Valores intermediários entre 1000 e 2000 pg/ml são altamente sugestivos; abaixo de 500 pg/dl está praticamente afastado. Se os níveis confirmados situarem-se na "zona cinzenta" entre 500 e 2000 pg/ml, deve-se proceder a um teste de supressão com clonidina. Após coleta basal de catecolaminas (30 minutos de repouso na posição deitada), o paciente recebe, via oral, 0,3 mg de clonidina, e nova coleta é realizada após três horas. Se os níveis das catecolaminas plasmáticas caírem abaixo de 500 pg/ml após a clonidina, a hipótese de feo torna-se bastante improvável^{1,3,4,8}.

Nos dias atuais os testes provocativos (histamina e glucagon) são pouco usados. Recentemente tem sido proposto o emprego da metoclopramida, que, inibindo receptores dopaminérgicos (DA₂), moduladores da vasoconstrição e da liberação da noradrenalina, no feocromocitoma provoca elevação moderada da pressão arterial e dos níveis plasmáticos de catecolaminas, podendo ser útil nos feocromocitomas hipossecretóres, cujos níveis de catecolaminas plasmáticas, embora elevados, situam-se abaixo de 1000 pg/ml^{1,3,4,8}.

Uma vez comprovada a presença de níveis elevados de catecolaminas plasmáticas não-suprimíveis pela clonidina, deve-se proceder à localização do tumor com imagens.

É importante lembrar que, embora cerca de 15% dos feocromocitomas no adulto não estejam nas supra-renais, sabe-se que aproximadamente 97% de todos os tumores se encontram no abdome. Portanto, o rastreamento com imagens deve concentrar-se nesta região⁶. A tomografia computadorizada (TC) em geral fornece imagens dos feocromocitomas com grande definição e pode diagnosticar mesmo os tumores pequenos. Já a ressonância nuclear magnética (RNM), embora com menor poder de definição do que a TC, tem a propriedade de produzir imagens com intensidade de sinal diferenciada. Caracteristicamente os feocromocitomas que, com aquisições de peso T₁, produzem imagem de sinal de pouca intensidade (isossinal em relação ao fígado), nas aquisições peso T₂, produzem imagens muito intensas e brilhantes (hipersinal), que se destacam em relação ao fígado e a outras estruturas do abdome, ajudando assim na localização dos tumores extra-adrenais^{3,4,9}.

A cintilografia é realizada com a metaiodobenzilguanidina, que possui estrutura molecular semelhante às catecolaminas que se fixam nos seus depósitos. Utiliza-se o MIBG marcado com iodo radioativo (I₁₃₁ ou raramente I₁₂₃), podendo-se realizar mapeamentos de corpo inteiro e detectar não apenas o tumor principal, mas também os bilaterais ou múltiplos e as possíveis metástases^{2,4,10}.

O tratamento do feocromocitoma é a ressecção cirúrgica. Deve ser precedida, em pelo menos duas semanas, de um bloqueio alfaadrenérgico com fenoxibenzamina (diabenzilina, não-disponível em nosso meio) ou com prazosina, terazosin ou doxazosina. Recomenda-se também um bloqueio betaadrenérgico parcial, sempre após o início do bloqueio alfa, com propranolol⁷. Considera-se adequado o bloqueio quando o paciente se encontra sem crises, com pressão arterial e frequência cardíaca basais controladas. O acesso cirúrgico é feito tradicionalmente por laparotomia, com ampliações neces-

sárias para situações especiais. Recentemente, acessos mais econômicos, como a lombotomia ou a videolaparoscopia, têm sido propostos¹⁰. No perioperatório recomenda-se manter o paciente expandido com soluções de colóides e cristalóides.

Nas eventuais elevações de pressão, além do nitroprussato podem ser usadas a nitroglicerina e a fentolamina (não-disponível). Taquicardias muito elevadas ou extra-sístolia são, em geral, bem controladas com infusão contínua ou embolo de metoprolol ou lidocaina.

Havendo hipotensão após a retirada do tumor, além da expansão volêmica podem ser infundidas dopamina, em doses beta ou alfaadrenérgicas, ou norepinefrina. Não há maiores restrições quanto aos anestésicos, mas relaxantes neuromusculares, como o atracurium, devem ser evitados^{3,6}.

Os feocromocitomas malignos ocorrem em cerca de 10% dos tumores, mais frequentemente nos extra-adrenais, múltiplos, familiares ou associados à síndrome da neoplasia endócrina múltipla (MEN II). O diagnóstico de malignidade é feito apenas pela demonstração de metástases, ou seja, presença de tumor em órgãos que não sejam de origem do tecido cromafin. Essas metástases podem estar presentes por ocasião do diagnóstico ou aparecer tempos depois da retirada do tumor principal^{1,3,11}.

Por ocasião do diagnóstico e da ressecção cirúrgica do tumor, na ausência de metástases, o comportamento do tumor quanto à malignidade é difícil de ser previsto. O caráter invasivo ou infiltrativo de veia renal ou cava pode ser compatível com comportamento totalmente benigno².

Possíveis marcadores tumorais, assim como avaliações — por citometria de fluxo — de índice de ploidia de DNA não têm se mostrado de grande sensibilidade ou especificidade². O estudo imuno-histoquímico de substâncias presentes nos feocromocitomas, como a cromogranina A e a enolase, também não define o comportamento tumoral; apenas ajuda a identificar a presença de feocromocitoma em locais de possíveis metástases³. Por isso, todo paciente operado de feocromocitoma deve ser seguido com dosagens de catecolaminas e seus metabólitos ou com cintilografia com MIBG a cada ano durante pelo menos cinco anos, e em

menos de um ano nos pacientes de maior probabilidade de recidiva (extra-adrenais, múltiplos etc.)¹¹. Estudo recente¹² sugere que a atividade da telomerase presente em componentes celulares de feocromocitomas malignos possa se constituir em marcador de comportamento maligno, mesmo na ausência de metástases. Entretanto, maiores observações são necessárias para verificar sua real sensibilidade.

Mesmo malignos, os feocromocitomas são em geral tumores de crescimento lento e pouco invasivos. Raramente apresentam comportamento mais agressivo com rápido crescimento e extensa disseminação metastática¹². Assim, o tratamento consiste sobretudo na remoção do tumor principal e do maior número de metástases possível. As metástases não-removidas, embora pouco sensíveis, podem ser tratadas com quimioterapia ou impregnadas com doses elevadas de MIBG, cujos resultados são variáveis^{11,13}. Entretanto, dado seu lento crescimento, a terapêutica pode ser dirigida para a produção de catecolaminas pelas metástases com as consequências sobre a pressão arterial e frequência cardíaca.

Nesses casos os pacientes podem ser mantidos cronicamente em uso de alfa e/ou betabloqueadores adrenérgicos, como fenoxibenzamina, prazosina e propranolol ou de inibidores da síntese de catecolaminas, como a metirosina^{3,11,13}.

Feocromocitoma na gestação é ocorrência rara. Quando presente, é responsável por maior mortalidade materna e fetal. O diagnóstico antes do parto é muito importante, mas em geral difícil de ser feito, sendo frequentemente confundido com pré-eclâmpsia^{3,14}.

Quando diagnosticado previamente no terceiro trimestre é possível prolongar a gestação até o termo, desde que controlada a pressão arterial, a frequência cardíaca e as crises. A retirada do tumor no primeiro e segundo trimestres antes do parto também reduz o risco materno, mas mantém alto o risco fetal, em torno de 67%³. Após preparo cuidadoso, o parto deve ser resolvido com uma cesariana, podendo, se houver condições, proceder à retirada do tumor no mesmo ato operatório. Cuidado especial deve ser dado também ao recém-nascido após o parto, pelo risco de hipotensão e hipoglicemia.

Na paciente do presente caso, apesar das grandes dimensões, da multiplicidade e da capacidade secretora do tumor, chama a atenção a ausência de manifestações clínicas mais precocemente. Além disso, é curioso observar o caráter hipossecretor das massas residuais (de 4 e 1,5 cm) após a primeira cirurgia, pois a paciente se manteve normotensa e com níveis normais de catecolaminas plasmáticas e metanefrina urinária, sendo então de grande utilidade o mapeamento com MIBG e o teste provocativo com a metoclopramida.

Embora o tumor não tenha sido previamente diagnosticado, a evolução da gravidez nessa paciente ocorreu de forma favorável, provavelmente devido à interrupção no oitavo mês, ao parto operatório e ao bloqueio adrenérgico com a raquianestesia.

A pequena metástase, de difícil remoção, tem-se mostrado pouco agressiva, mantendo suas dimensões e seu caráter não-secretor mesmo quando estimulada com a metoclopramida. O fato de ser bem impregnada com MIBG em doses marcadoras de 2 milicuries sugere um bom resultado com doses terapêuticas da ordem de 100 milicuries em aplicações consecutivas^{3,13}.

Referências bibliográficas

1. BRAVO EL. Pheochromocytoma: New concepts and future trends. *Kidney Int.* v. 40, p. 544-56, 1991.
2. RAM VS, FIERRO-CARRION GA. Pheochromocytoma. *Seminars in Nephrology.* v. 15, suppl 2, p. 126-37, 1995.
3. WERBEL SS, OBER KP. Pheochromocytoma. *Medical Clinics of North America.* v. 79, suppl 1, p. 151-53, 1995.
4. COOK DM. Adrenal mass. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* v. 26, suppl 4, p. 829-52, 1997.
5. LUCON AM, PEREIRA MA, MENDONÇA BB, HALPERN A, WAJCHENBERG BL, ARAP S. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J. Urol.*, v. 157, suppl 4, p. 1208-12, 1997.
6. YOUNG JR WF. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* v. 26, suppl 4, p. 801-27, 1997.
7. SHIMIZU K, MIURA Y. Metoclopramide test. *Nippon Rinsho.* v. 55 suppl 2, p. 360-2, 1997.
8. TAKAI Y, SEKI H, KINOSHITA K. Pheochromocytoma in pregnancy manifesting hypertensive crisis induced by metoclopramide. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, v. 59, suppl 2, p. 133-7, 1997.
9. LOH KC, SHLOSSBERG AH, ABBOT EC, SALISBURY SR, TAN MH. Pheochromocytoma: a ten-year survey. *QJM.* v. 90, suppl 1, p. 51-60, 1997.
10. GEOGHEGAN JG, EMBERTON M, BLOOM SR, LYNN JA. Changing trends in the management of pheochromocytoma. *Br. J. Surg.*, v. 85, suppl 1, p. 117-20, 1998.
11. TATO A, ORTE L, DIZ P, QUEREDA C, ORTUNO J. Malignant pheochromocytoma. Still a therapeutic challenge. *Am. J. Hypertens.*, v. 10, suppl 4 PA 1, p. 479-81, 1997.
12. KUBOTA Y, NAKADA T, SASAGAWA I, YANAI H, ITOH K. Elevated levels of telomerase activity in malignant pheochromocytoma. *Cancer.* v. 82, suppl 1, p. 176-9, 1998.
13. LOH KC, FITZGERALD PA, MATTHAY KK, YEO PP, PRICE DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J. Endocrinol. Invest.*, v. 20, suppl 11, p. 648-58, 1997.

Princípios de pesquisa clínica: estudos ecológicos e transversais

Autor:

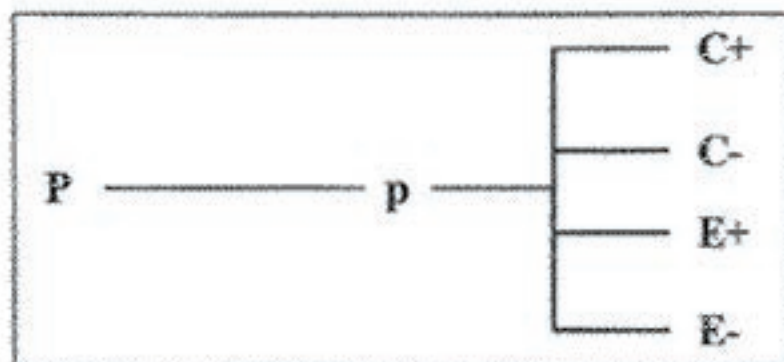
Dr. Flávio Danni Fuchs

*Chefe da Unidade de Hipertensão do
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Doutor e Livre-Docente em Cardiologia*

Estudos ecológicos

É um dos modelos de estudos observacionais, pelo que não há manuseio artificial (randomização ou alocação sistemática) do fator em estudo. Os estudos ecológicos podem ser descritivos ou analíticos, quando planejados para testar hipóteses. São não-direcionais, pois aferem simultaneamente o fator pretensamente causal e o desfecho de interesse. Têm como unidade de análise um grupo, geralmente delimitado por região geográfica. Não se sabe, entretanto, se casos e não-casos são ou não expostos (figura 1). Sua utilidade para teste de hipóteses baseia-se no estudo ecológico

Figura 1. Delineamento geral dos estudos ecológicos



Endereço para correspondência:

Unidade de Farmacologia Clínica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Av. Ramiro Barcelos, 2.350 - sala 945, 9º andar
90035-003 - Porto Alegre - RS
Tel.: (051) 316-8491
Fax: (051) 333-1541 ou (051) 316-3121
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

comparativo, no qual se aplica o mesmo delineamento a diferentes populações. É especialmente empregado quando se analisa largo volume de dados, como os obtidos em censos ou estatísticas vitais. O fato de não medir exposição dos casos é fonte de erros de interpretação de resultados, a chamada "falácia ecológica". Por isso é considerado modelo de desenho incompleto e de utilidade menor para teste de hipóteses.

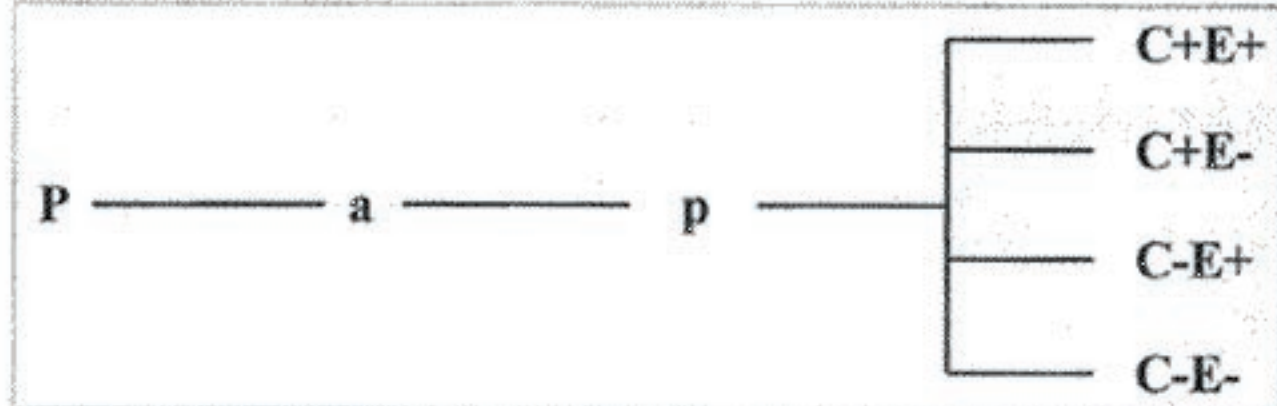
Apesar das inconsistências intrínsecas deste modelo, frequentemente são publicados estudos que o utilizam. Muitas conclusões contidas nesses trabalhos excedem em muito seu potencial de estabelecer causalidade. Toma-se como exemplo o estudo de Criqui e Ringel¹, dirigido à investigação do chamado "paradoxo francês": a dissociação entre a alta exposição dos franceses a fatores de risco coronarianos tradicionais (fumo e dieta rica em gorduras saturadas) e a baixa incidência de cardiopatia isquêmica. O estudo apontado foi publicado em uma das revistas médicas de maior impacto e é, muitas vezes, lido somente através do resumo. Ali não se encontra a informação de que se trata de um estudo ecológico e se afirma que a correlação inversa mais consistentemente encontrada com a incidência de cardiopatia isquêmica foi com o etanol provindo de vinhos. Os autores concluem que o etanol do vinho está inversamente associado com incidência de cardiopatia isquêmica. Acrescentam uma palavra de cautela contra a recomendação de ingerir bebidas alcoólicas, pois os benefícios encontrados podem ser anulados por outros efeitos deletérios do etanol.

A leitura atenta do trabalho mostra que se trata de um estudo ecológico comparativo.

Valendo-se de dados secundários de consumo de etanol e suas diversas fontes e de consumo de gorduras animais, frutas e vegetais, os autores analisam a associação entre os diversos nutrientes e álcool e incidência de cardiopatia isquêmica em 21 países. Utilizando análises refinadas, como modelos de regressão linear múltipla para controlar o efeito simultâneo das diversas exposições sobre o evento de interesse, demonstram que o consumo de vinho, de frutas e de verduras está consistente e inversamente associado à incidência de cardiopatia isquêmica. Ou seja, em países onde se consome muito vinho, há menor incidência de cardiopatia isquêmica.

Várias inconsistências, só superficialmente reconhecidas na discussão, diminuem em muito a fidedignidade da interpretação. Para iniciar, as próprias tabelas e figuras valem-se de medidas de associação dificilmente interpretáveis pelos não-iniciados (coeficientes beta com alta dispersão). O estudo sofre, intrinsecamente, do potencial para a falácia ecológica, ou seja, não aferiu se os indivíduos que ingeriam vinho

Figura 2.
Delineamento
geral dos estudos
transversais



foram os que tiveram menos infarto ou vice-versa, pois a exposição não pode ser medida de forma individualizada. O controle matemático para os potenciais vieses contempla somente alguns deles, como nutrientes, aferidos de forma indireta (estatísticas nacionais de consumo). Ficam de fora, por exemplo, hábito de fumar, pressão arterial, níveis séricos de lipídeos e outros, como o genótipo e suas interações com o ambiente.

Alguns estudos de delineamento mais consistente, como os estudos de coorte, têm detectado associações similares. Nestes, inclusive, há maior controle para potenciais vieses. Ainda assim, ante os resultados discordantes de alguns estudos e a impossibilidade de os estudos observacionais terem grupos de comparação em tudo idênticos, não se pode concluir que o consumo de vinho seja protetor contra cardiopatia isquêmica. Mesmo que contrariamente ao senso e ao desejo comum, o consumo moderado de bebidas alcoólicas, especialmente o vinho, pode ser somente indicador de um estilo mais saudável de vida, um comportamento dificilmente aferível por estudos observacionais.

Estudos transversais

São também denominados estudos de prevalência, sendo caracteristicamente não-direcionais. Quanto ao tempo de observação, podem ser prospectivos ou retrospectivos. É um dos modelos epidemiológicos tradicionais, muitas vezes empregado de forma não-analítica, ou seja, com o intuito de descrever indicadores de saúde em populações. Nessa condição, gera dados que se situam na interface entre pesquisa e administração. Por exemplo, conhecer a prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil é certamente uma necessidade administrativa, para que, conhecendo-se seus riscos, articulem-se ações para sua detecção e controle. O Brasil ainda não teve suficiente competência para realizar esse diagnóstico epidemiológico. A curiosidade científica, entretanto, já mobilizou diversos grupos de pesquisadores que levantaram a prevalência da hipertensão arterial sistêmica em diferentes comunidades²⁻⁴. Para o adequado emprego desse modelo na descrição de indicadores de saúde, é indispensável garantir a representatividade das amostras estudadas, o que é feito através de técnicas de amostragem padronizadas.

Além de descrever as taxas de prevalências, os estudos transversais se prestam a abordagens analíticas, nas quais se testam hipóteses. No exemplo da hipertensão, as usualmente investigadas dizem respeito aos fatores de risco para sua prevalência. Os grupos de comparação são constituídos em função de pressupostos teóricos, aferindo se os indivíduos hipertensos têm maior ou menor exposição a alguma característica particular. Na figura 2, os indivíduos hipertensos seriam os identificados por "C+". A exposição – por exemplo, abuso de bebidas alcoólicas – seria identificada por "E+". Se mais hipertensos abusarem do etanol do que os não-hipertensos, excluindo-se o erro aleatório, conclui-se que o abuso de etanol está associado à prevalência de hipertensão arterial sistêmica. A razão entre o número de hipertensos expostos ao álcool e o número de não-hipertensos expostos é a denominada razão de prevalência. No exemplo, seria superior a 1, identificando o provável risco propiciado por abuso de álcool para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica.

Pelo fato de os estudos transversais não serem direcionais, não se pode afirmar com certeza qual característica é a provável causa da outra. No exemplo comentado, tanto o abuso de álcool pode ser o determinante do aumento da pressão arterial como o inverso. Pela plausibilidade biológica, aceita-se que a sequência seja a primeira. Uma vantagem deste delineamento sobre o modelo ecológico é o fato de se aferir a exposição individualmente, evitando a ocorrência da falácia ecológica. Está, no entanto, como todos os modelos observacionais, propenso a apresentar vieses de confusão, pois a associação observada pode se dever a fatores espúrios. Por exemplo, a associação entre abuso de etanol e hipertensão arterial pode se dever ao fato de os usuários compulsivos de bebidas alcoólicas também serem mais obesos, consumirem mais sal etc.

Estratificação e técnicas refinadas de controle simultâneo para diferentes variáveis explanatórias, os modelos de regressão logística permitem identificar a independência do fator de risco. A tabela 1, extraída de um estudo de prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados entre adultos de Porto Alegre, é um exemplo dos resultados de análise multivariada aplicada aos estudos transversais⁵. A razão de risco de 2,86 (1,04-4,06) para o abuso de bebidas alcoólicas, com intervalo de confiança que não inclui o valor 1 indica que aquele comportamento está associado com a prevalência de hiperten-

TABELA 1

RAZÃO DE CHANCE (IC DE 95%) PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL POR NÍVEIS DE CONSUMO DE ALCOOL, AJUSTADO POR AGE, EDUCAÇÃO, ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E USO DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS (ADAPTADO DE MOREIRA ET AL. 1998)

Níveis de consumo	Amostra total		Homens		Mulheres	
	N	RC (IC)	N	RC (IC)	N	RC (IC)
Abstêmios*	352	1,0	86	1,0	266	1,0
> 0 a < 30 g/dia	618	0,82 (0,51-1,3)	300	1,30 (0,56-2,97)	318	0,62 (0,34-1,12)
>30 a <60 g/dia	66	2,39 (1,11-5,16)	56	2,86 (1,04-4,06)	14	3,66 (0,93-14,43)
≥ 60 g/dia**	53	2,02 (0,88-4,64)	49	2,69 (0,96-7,55)	-	-

* Grupo de referência.

** Quatro mulheres incluídas no estrato prévio.

são arterial sistêmica de forma independente das demais variáveis explanatórias incluídas na tabela.

O emprego mais corriqueiro do modelo transversal em pesquisa clínica não se vale de amostras populacionais, mas de pequenos grupos de comparação para teste de hipóteses específicas. Assim, é comum encontrar-se, especialmente em congressos de Especialidade, relatos de estudos comparativos entre indivíduos com a condição de interesse e seu grupo controle. A comparação entre indivíduos sensíveis e não-sensíveis ao sal, resistentes e não-resistentes à insulina, com e sem descenso noturno na MAPA, entre outros, são exemplos dessas investigações. Como nas pesquisas epidemiológicas tradicionais, muitas vezes as conclusões excedem a consistência dos dados, pois

persistem as limitações de temporalidade (o que vem antes e o que vem depois) e a possibilidade de as associações se deverem a potenciais vieses. Mais do que no estudo de amostras não-selecionadas, os estudos com pequenos grupos de comparação são mais propensos a falhas pelo fato de que tais grupos são constituídos com base em definição arbitrária de anormalidade. Um exemplo dessa limitação é a constatação de que a ausência de descenso noturno na MAPA é uma das causas de hipertrofia miocárdica em pacientes hipertensos. De fato, não se pode excluir que a hipertrofia miocárdica seja causa de ausência de descenso noturno ou, como parece mais provável, que ambos tenham um fator etiopatogênico comum.

Referências bibliográficas

1. CRIQUI MH, RINGEL BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet*, p. 1719-23, 1994.
2. ACHUTTI A, MEDEIROS AB. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *B. da Saúde da SSMA-RS*, v. 12, p. 2-72, 1995.
3. KLEIN CH, ARAÚJO JW. Fumo, bebida alcoólica, migração, instrução, ocupação, agregação familiar e pressão arterial em Volta Redonda, Rio de Janeiro. *Cadernos Saúde Pública*, v. 1, p. 160-76, 1985.
4. LÓLIO CA. Prevalência de hipertensão arterial em Araraquara. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 55, p. 167-73, 1990.
5. FUCHS FD, MOREIRA LB, MORAES RS, BREDEMEIER M, CARDOZO SC. Prevalência de hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 63, 1994.
6. MOREIRA LB, FUCHS FD, MORAES RS, BREDEMEIER M, DUNCAN B. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J. Hypertension*, v. 16, p. 175, 1998.

O fumo como fator de risco cardiovascular

Autoria:

Dra. Lucélia Cunha Magalhães
*Cardiologista - Coordenadora do
Programa de Cardiovasculares da
Secretaria de Saúde do Estado da Bahia*

Introdução

Não existem dúvidas que o uso habitual do cigarro é o maior fator de risco envolvido no desenvolvimento de inúmeras doenças, em particular doenças cardiovasculares (DCV), constituindo-se para estas um fator de risco com o mesmo grau de magnitude das dislipidemias (D) na hipertensão arterial (HA)¹. Apesar de ter importância reconhecida por todos, têm sido muito escassas as pesquisas, as informações, a divulgação e o manejo dos aspectos relacionados ao tabagismo, comparativamente a outros fatores de risco. Essas dificuldades são devidas, por um lado, ao poderio econômico das indústrias de tabaco, o qual inibe as políticas antitabaco, e, por outro lado, às dificuldades que impedem a cessação do hábito de fumar, ocorrência que envolve desde a organização dos serviços de saúde e financiamento para pesquisa até o conhecimento dos aspectos farmacopsicossociais do adicto do cigarro.

Estes aspectos não fazem parte da formação nem da atualização dos profissionais de saúde, tornando ineficiente o controle coletivo e a ajuda individual tão necessária. Políticas coletivas de combate ao tabagismo têm um impacto enorme na redução de novos fumantes. A redução da mortalidade em coronarianos que conseguem abandonar o vício pode chegar a 50%, número mais importante que os obtidos com o uso de betabloqueadores, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica². Talvez o tabagismo seja o mais importante ponto da medicina preventiva primária ou secundária na atualidade.

Endereço para correspondência:

Rua José de Sousa Pereira, 219, apto 102
Ed. Izabel Marial - Candial
40283-280 - Salvador - BA

Epidemiologia

Os inquéritos populacionais sobre a prevalência do hábito de fumar em nosso meio têm sido regionais e/ou específicos de categorias profissionais ou serviços de saúde. Os índices de tabagismo, nesses estudos, variaram de 25 a 45%^{3,4}. Contudo, não existe um estudo nacional analisando a tendência do país, nem foram definidos os grupos populacionais mais atingidos para monitorização da morbimortalidade a eles relacionada, principalmente no que se refere aos índices de câncer de pulmão, laringe, traquéia e bexiga.

Preocupam-nos os resultados de inquéritos feitos com escolares mostrando contato com o cigarro em até 20% em idade precoce^{4,7} e a crescente publicidade milionária dirigida a mulheres jovens, usando todos os meios de comunicação disponíveis.

O fumo como fator de risco de doenças cardiovasculares

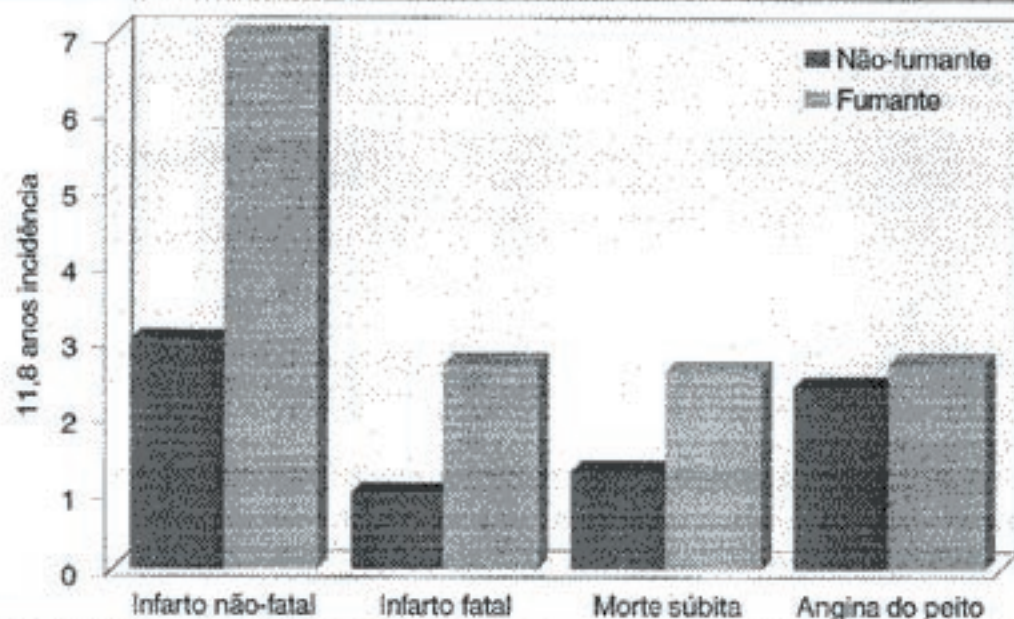
Com o uso do cigarro, o indivíduo pode adoecer e/ou morrer de coronariopatia (C), acidente vascular cerebral (AVC), morte súbita (MS) e doença arterial periférica (DAP), como foi evidenciado em centenas de estudos, em diferentes populações e culturas, com variados métodos de análise empregados^{8,10}. A associação do fumo com tais doenças preenche todos os critérios exigidos pela relação causa/efeito da epidemiologia moderna. Atualmente essa relação causal estende-se aos familiares, colegas e ao ambiente de um modo geral¹¹.

As bases biológicas intrínsecas pelas quais o fumo produz doença vascular não estão completamente elucidadas, mas sabemos que o processo envolve três aspectos básicos: a formação e manutenção da placa aterosclerótica clássica, alterações da reologia sanguínea por diferentes processos, e alterações da vasomotricidade vascular. As manifestações clínicas dessas alterações vasculares podem ocorrer em minutos ou anos, com desencadeadores internos ou externos ainda não devidamente elucidados.

A queima do cigarro produz mais de 4.000 substâncias já identificadas, com maior importância, até o momento, para a nicotina, o monóxido de carbono e o alcatrão. Essas substâncias têm ações diferentes no que se refere às alterações anatômicas e funcionais produzidas pelo hábito de fumar.

Em estudos com animais e humanos, a lesão do endotélio vascular encontra-se diretamente relacionada aos níveis de nicotina. Ela também produz potente liberação de adrenalina e noradrenalina resultando em aumento da pressão arterial, fre-

Figura 1. Fumo e risco de diferentes manifestações de DAC entre 7.495 homens com idade de 47 a 55 anos na entrada e seguimento de 11,8 anos. Do estudo de prevenção primária. (Wilhelmsen, 1988)



quência cardíaca, débito cardíaco e aumento do consumo de oxigênio. O monóxido de carbono encontra-se relacionado ao desenvolvimento de hipercoagulação e à ativação dos fatores de agregação plaquetária, que são responsáveis pela formação de trombos vasculares. Ocorre também estímulo à proliferação da camada muscular lisa vascular, acarretando lesões vasculares completas. Existe uma forte liberação de substâncias vasoconstritoras arteriais, principalmente nas coronárias, relacionadas a substâncias inaladas do cigarro. Além disso, o fumo diminui o limiar para o aparecimento de arritmias cardíacas pelo grande aumento da atividade simpática, seja de modo agudo ou crônico. Isto leva a que os tecidos cardiovasculares, em geral e principalmente o coração, que tem maior necessidade de oxigênio, sofram mais intensamente.

O fumo também produz diminuição do colesterol HDL, que, como sabemos, é o transportador benéfico do colesterol, levando-o do vaso para ser excretado pelas vias metabólicas normais. Em fumantes, o processo de limpeza do colesterol encontra-se comprometido.

Estudos mais recentes revelaram ação tóxica direta do fumo sobre o miocárdio ventricular, podendo inclusive produzir cardiomiopatia. O alcatrão é responsável pelos aspectos carcinogênicos.

Pelo exposto, fica evidente haver múltiplas razões pelas quais o hábito de fumar pode produzir doença e/ou morte.

As evidências

O fumo como fator de risco de coronariopatias

O risco de o fumante ativo ou passivo desenvolver coronariopatia tem sido exaustivamente documentado em vários estudos prospectivos, com uma clara relação dose-dependente, ou seja, quanto maior a quantidade de cigarro

inalado, maior este risco^{12,13}. Hoje é consenso que mais da metade do excesso de morte em fumantes deve-se as doenças cardiovasculares, especialmente as coronariopatias. Em mulheres, Willett mostrou que o fumo foi responsável por 50% das mortes¹⁴. Em mulheres fumantes e que usam contraceptivos, o risco de infarto é cerca de dez vezes maior se comparado com mulheres que não fumam e não usam contraceptivos. Estudos prospectivos com homens e mulheres fumantes têm mostrado que o risco de angina, infarto fatal, não-fatal e morte súbita é duas ou três vezes maior quando comparam-se estes grupos aos não-fumantes (figura 1). Para diabéticos e para os que tem antecedentes familiares de coronariopatia o risco torna-se mais do que aditivo^{15,16}.

Parar de fumar é a mais efetiva terapia para ser prescrita após um ataque cardíaco.

O fumo como fator de risco de doenças vasculares

Tem sido demonstrado pelos dados de Framingham¹⁷ e de outros estudos que o tabagismo é um fator de risco independente e importante de acidente vascular encefálico, seja hemorrágico ou trombótico, chegando a ser, em alguns subgrupos, 5,6 vezes maior do que o risco em grupos de não-fumantes. Caso exista também hipertensão arterial, o risco aumenta cerca de 20 vezes comparando-se com os que não fumam e não têm hipertensão. Uma meta-análise de 32 estudos mostrou que o risco de AVC em fumantes foi de 1,5 (IC 1,4-1,6), com maior prevalência da hemorragia subaracnóidea, com um risco de 2,9, seguida de infarto cerebral com 1,9. Estudos de tomografia cerebral em fumantes mostraram um risco de isquemia cerebral de 5,7 (IC 2,8-12,0) comparativamente a não-fumantes. A aterosclerose dos vasos periféricos e da aorta abdominal ocorre de duas a cinco vezes mais entre os fumantes¹⁸.

Abordagem e manejo

Existem basicamente duas formas de abordar o problema. A primeira – e a mais importante pelos melhores resultados obtidos – refere-se às políticas sociais e governamentais que determinam o comportamento individual e coletivo em relação ao uso do cigarro, bem como às relações, obrigações e limitações da atuação da indústria de tabaco no grupo, comunidade ou país. A segunda é a que determina a conduta do setor Saúde com os que já fazem uso do cigarro. Em 1988, o governo americano considerou o tabaco droga produtora de vício e seu fumador crônico um dependente de tóxico como outro qualquer. No caso, um adicto da nicotina¹⁹.

Em nosso país não temos uma prática médica para a cessação do hábito; até mesmo dados sobre o tabagismo encontram-se quase totalmente reservados para os artigos especializados. A equipe de saúde não sabe como abordar o problema com o indivíduo nem este encontra serviços que possam ensiná-lo. A participação do profissional de saúde neste aspecto é de fundamental importância. Um trabalho recente mostrou que condutas simples podem produzir grandes resultados²⁰.

A prática

Como toda prática de cardiologia preventiva, o trabalho da equipe de saúde para a modificação de um comportamento

envolve uma sequência de atividades: diagnóstico/avaliação; tratamento/intervenção; plano para modificação; seguimento/manutenção.

Diagnóstico

Nesta etapa, o entendimento do comportamento do paciente, incluindo personalidade, nível de educação, crenças, pensamentos, habilidades e influências ambientais é de fundamental importância. Estabelecer em que nível do processo de modificação (motivação) o mesmo se encontra é também fundamental, sem isso não é possível ajudá-lo a caminhar (tabela 1). Reconhecer o nível de tolerância à nicotina tem sido útil no manejo terapêutico (tabela 2). Deixar de fumar é um processo laborioso e exige um tempo que varia de dias a anos, dependendo das circunstâncias e personalidade do paciente e da sua equipe. O fracasso, quando da implantação dessas ações, é muito menor do que o esperado.

Tratamento

Embora fuja da proposta deste artigo, o tratamento do fumante tem peculiaridades importantes como a educação, a informação e a relação médico/equipe - paciente. É imprescindível informar ao paciente que a interrupção do hábito de fumar é o mais importante remédio. O tratamento não-farmacológico, que inclui a diminuição do estresse (relaxamentos, análise etc.) e do ganho ponderal que ocorre com a retirada do fumo

TABELA 1

ESTÁGIOS PARA A MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO E ESTRATÉGIAS PARA AJUDAR O FUMANTE A MOVER-SE PARA O ESTÁGIO SEGUINTE

Estágio		Estratégias
1. Pré-contemplação:	Fumante ainda não considera deixar de fumar	• Ofereça mais informações. • Ajude o fumante a desenvolver confiança para mudar. • Estimule o auto-conhecimento.
2. Contemplação:	Fumante pensa e faz planos para mudar o comportamento	• Ajude a desenvolver habilidades e planos para a mudança; ofereça ajuda e material educativo.
3. Ação:	Fumante mudando de comportamento	• Dê suporte para enfrentar a perda. • Ajude a enfrentar os possíveis problemas.
4. Manutenção:	Fumante mantendo a mudança	• Ajude-o a reconhecer os problemas decorrentes da falta de cigarro.
5. Recaída:	Fumante retornando ao comportamento anterior	• Ajude-o a entender as razões da recaída. • Dê suporte incondicional e mais informações sobre o processo de deixar de fumar. • Facilite a crença na habilidade de mudar de novo.

TABELA 2

QUESTIONÁRIO DE TOLERÂNCIA DE FAGERSTRÖM

Questões	Respostas	Pontos
1. Quanto tempo depois de despertar você fuma seu primeiro cigarro?	≤ 30 minutos > 30 minutos	1 0
2. É difícil manter-se sem fumar em lugares proibidos?	Sim Não	1 0
3. Em quais horários você não pode dispensar o cigarro?	O 1º da manhã Qualquer outro	1 0
4. Quantos cigarros por dia você fuma?	≤ 15 16-25 26 ou mais	0 1 2
5. Você fuma mais durante as primeiras horas após o despertar do que durante o resto do dia?	Sim Não	1 0
6. Você fuma durante uma doença que o leva para a cama durante a maior parte do dia?	Sim Não	1 0
7. Qual o nível de nicotina de sua marca habitual de cigarro?	< 0,9 mg 1 a 1,2 mg ≥ 1,3 mg	0 1 2
8. Você traga?	Nunca Às vezes Sempre	0 1 2

Este questionário tem uma variação de pontos de 0 a 11. O valor zero indica uma dependência de nicotina mínima e o valor 11 indica dependência máxima. A partir da soma de pontos ≥ 6 é necessário tratamento com substituição da nicotina.

pode ser de grande benefício. A introdução, ou aumento da atividade física tem um papel de fundamental importância principalmente em mulheres, entre as quais esse aumento de peso pode ser mais significativo. O tratamento farmacológico específico com o uso de ansiolíticos, antidepressivos

ou adesivo de nicotina tem sido muito útil quando as outras etapas são observadas²¹. O reconhecimento da síndrome de abstinência e a informação antecipada a respeito torna menor o número de recaídas. As atitudes que desencadeiam a forte vontade devem ser reconhecidas e entendidas no contexto.

1. GALLUP SMOKING AUDIT. The Gallup Report No.190. Princeton, NJ, Gallup, 1981.
2. HERMANSON B, OMENN GS, KRONMAL RA ET AL. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N. Engl. J. Med.*, v. 319, p. 1365-69, 1988.
3. REGO RA ET AL. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP, Brasil. Metodologia e resultados preliminares. *Rev. Saúde Publ.*, v. 24, p. 277-85, 1990.
4. BORDIN R ET AL. Prevalência de tabagismo entre escolares em município de área metropolitana da região Sul, Brasil. 1991. *Cad. Saúde Publ. Rio de Janeiro*, v. 9, p. 185-89, 1993.
5. DUNCAN BB ET AL. Fatores de risco para as doenças não-transmissíveis em área metropolitana na região Sul do Brasil. Prevalência e simultaneidade. *Rev. Saúde Publ.*, v. 27, p. 143-48, 1993.
6. LOLIO CA ET AL. Prevalência de tabagismo em localidade urbana da região Sudeste do Brasil. *Rev. Saúde Publ. São Paulo*, v. 27, p. 262-65, 1993.
7. BARBOSA MT ET AL. O uso de tabaco por estudantes de primeiro e segundo grau em dez capitais brasileiras: possíveis contribuições da estatística multivariada para a compreensão do fenômeno. *Rev. Saúde Publ. São Paulo*, v. 23, p. 401-9, 1980.
8. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. A report of the Surgeon General. DHHS publication No.(PHS) 8450204, Washington, DC, Office on Smoking and Health, US Government Printing Office, 1983.
9. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Reducing the consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. DHHS publication No.(CDC) 898411, Rockville, Md. Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health, 1989.
10. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Office of the Surgeon General: the health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General, 1990. DHHS publication No. 908416, Rockville, Md. Public Health Service, 1990.
11. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking: nicotine addiction. A report of the Surgeon General, 1988. Public Health Service, Centers for Disease Control, DHHS publication No.(CDC) 88 8406, Washington, DC. US Government Printing Office, 1988.
12. POOLING PROJECT RESEARCH GROUP. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J. Chronic Dis.*, v. 978, suppl 31, p. 201-306.
13. MCGEE D, GORDON T. The results of the Framingham Study Applied to four other US based epidemiologic studies of cardiovascular disease (Section 31). In Kannel WB, Gordon T (eds). The Framingham Study: an epidemiologic investigation of cardiovascular disease. USDHEW publication No.(NIH) 76-1083, 1976.
14. WILLET WC, GREEN A ET AL. Relative and absolute excess risk of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N. Engl. J. Med.*, v. 317, p. 1303-09, 1987.
15. SUAREZ L, BARRET-CONNOR E. Interaction between cigarette smoking and diabetes mellitus in the prediction of death attributed to cardiovascular disease. *Am. J. Epidemiol.*, v. 120, p. 670-75, 1984.
16. WILLIAMS RR, HASSTEDT SJ, WILSON DE ET AL. Evidence that men with familial hypercholesterolemia can avoid early coronary death: an analysis of 77 gene carriers in four Utah pedigrees. *JAMA*, v. 255, p. 219-24, 1986.
17. WOLF PA, DAGOSTINHO RB, KANNEL WB ET AL. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham Study. *JAMA*, v. 259, p. 1025-29, 1988.
18. CRIQUI MH, BROWNER D, FRONEK A ET AL. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. *Am. J. Epidemiol.*, v. 129, p. 1110-19, 1989.
19. RUSSEL MA, WILSON C, TAYLOR C, ET AL. Effect of general practitioners' advice against smoking. *Br. Med. J.*, v. 2, p. 231-35, 1979.
20. KOTTKE TE, BATISTA RN, DeFRIECE GH ET AL. Attribution of successful smoking cessation interventions in medical practice: A metaanalysis of 39 controlled trials. *JAMA*, v. 259, p. 2883-89, 1988.

Indicações e limitações da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Autores:

Dr. Fernando Nobre*

Coordenador da Unidade de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Dra. Nereida Kilza da Costa Lima

Unidade de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Dr. Décio Mion Jr.

*Doutor em Medicina e
Chefe da Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas
Disciplina de Nefrologia - FMUSP*

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) surgiu nas últimas três décadas como método de importância no estudo clínico da pressão arterial (PA) em condições fisiológicas e patológicas, consolidando-se como exame complementar valioso na investigação e seguimento terapêutico dos hipertensos.

Entretanto, interroga-se ainda se a extensão do seu uso para todos os segmentos de hipertensos traria benefícios na redução da morbidade e da mortalidade desses grupos de pacientes ou se sua maior aplicabilidade seria em grupos selecionados de pacientes com lesões em órgãos-alvo e/ou com características peculiares.

A análise de custos em Saúde Pública, dentre outras, impõe restrições nas suas indicações até que estudos futuros observem uma clara relação custo-benefício na ampliação indiscriminada do método. Estima-se que seis bilhões de dólares seriam os gastos com o uso da MAPA para todos os hipertensos americanos. Entre nós, é provável que este valor esteja em torno de 1,5 bilhão de reais.

Estudos prospectivos analisando aspectos prognósticos da MAPA mostraram, em pacientes cuja alteração predominante era da pressão arterial, baixo risco de morbidade e de mortalidade.

O uso da MAPA oferece uma visão dinâmica do comportamento tensional e não uma observação meramente estática que reflete somente o instante em que foi medida a pressão arterial, constituindo-se hoje um método incorporado à clínica, com perspectivas cada vez mais promissoras.

Indicações

A tabela da página seguinte ilustra indicações clínicas para MAPA baseadas em consensos internacionais e nacional, dividida em dois subgrupos de pacientes tratados ou não terapeuticamente.

Hipertensão do avental branco

A hipertensão do avental branco é caracterizada por elevados níveis de pressão na presença do médico ou a discrepância entre altos níveis de pressão observados ambulatorialmente e lesões em órgãos-alvo sem correspondência com níveis tensionais alterados na MAPA.

Constituem um subgrupo no qual o maior número de especialistas enfatiza a utilidade da MAPA. Parece muito atrativa a possibilidade de se excluir um contingente não-desprezível de pessoas em tratamento medicamentoso anti-hipertensivo desnecessário sem incremento na mortalidade.

Hipertensão limítrofe

Abrange grande quantidade de hipertensos cujo diagnóstico adequado deve ser devidamente estabelecido. Estudos mostram que múltiplas análises de pressão obtidas em períodos de 24 horas e em situações diversas são mais informativas para o contexto da hipertensão e ocorrência de eventos cardiovasculares associados do que análises ocasionais da pressão arterial.

Eficácia terapêutica

Muito tem sido publicado em diversos ensaios clínicos sobre o integral controle da pressão arterial com medicamentos, sua adequada administração e posologia, observando-se importante correlação com aspectos prognósticos em pacientes hipertensos.

*Endereço para correspondência:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Divisão de Cardiologia - Unidade de Hipertensão
Av. dos Bandeirantes, 3.900
14049-900 - Ribeirão Preto - SP - Telefax: (016) 633-0869

INDICAÇÕES CLÍNICAS PARA O USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Pacientes não-tratados	SHA	SBC	V JNC	SHS	SHF	SAH
Hipertensão do avental branco	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Hipertensão severa	não	não	não	não	sim	não
Hipertensão episódica	sim	sim	sim	não	sim	sim
Hipertensão secundária	sim	não	sim	não	não	não
Hipertensão durante a gestação	não	não	não	sim	sim	não
Disfunção autonômica	não	sim	sim	sim	sim	sim
Hipertensão em diabéticos	não	não	não	sim	não	não
Pacientes tratados						
Hipertensão refratária	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Hipotensão com uso de medicações	sim	não	sim	sim	sim	sim
Ausência de descenso noturno	sim	não	não	sim	sim	não
Sem regressão de lesões em órgãos-alvo	sim	não	não	não	não	não

SHA - Sociedade de Hipertensão Alemã; SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia; V JNC (V Relatório Anual do Comitê Americano de Hipertensão); SHS - Sociedade de Hipertensão Suíça; SHF - Sociedade de Hipertensão Francesa; SAH - Sociedade Americana de Hipertensão.

Hipertensão resistente às drogas

Várias razões podem justificar o não-controle esperado da pressão arterial, apesar das medicações em uso, dentre elas: baixa aderência aos medicamentos (provavelmente o principal fator), efeito do avental branco exacerbado ou simplesmente resistência ao tratamento.

Segundo o Consenso da Sociedade Alemã de Hipertensão, a MAPA seria indicada apenas se mensurações clínicas e domiciliares comprovassem inadequação da terapêutica praticada.

Outras indicações

- * Sintomas sugestivos de hipotensão.
- * Suspeita de disfunção autonômica.
- * Episódios de síncope.
- * Avaliação do comportamento da pressão na angina noturna e na congestão pulmonar.
- * Ausência de regressão de lesões em órgãos-alvo durante adequado tratamento anti-hipertensivo.
- * Resposta ao tratamento nos pacientes sem descenso da pressão arterial durante o sono.

- * Síndromes hipercinéticas;
- * Arritmias complexas;
- * Custo do exame;
- * Grandes obesos;
- * Distúrbios no trabalho e durante o sono devido a ruídos no aparelho;
- * Perda de dados devido a limitações técnicas;
- * Dificuldades na normatização dos dados para interpretação;
- * Desconforto.

Ressalta-se, entretanto, que o progresso na qualidade dos equipamentos hoje empregados, o melhor conhecimento das técnicas de utilização e indicações bem estabelecidas reduziram significativamente as limitações da MAPA. Em recente investigação cooperativa na Unidade de Hipertensão do HCFMRPUSP e na Liga de Hipertensão da Faculdade de Medicina de São Paulo, encontramos, dentre outras informações surpreendentes, a afirmativa de mais de 85% dos pacientes avaliados que repetiriam o exame se necessário. Este é sem dúvida um inquestionável indicador de aceitabilidade da MAPA.

Limitações da MAPA

As principais limitações da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial são:

RECOMBINAÇÃO GENÉTICA II

Isolamento e Análise de Genes

Autores:

Dr. Agostinho Tavares*

Professor Adjunto

Disciplina de Nefrologia

UNIFESP/EPM

Dr. José Eduardo Krieger

Professor Livre-Docente da FMUSP

Chefe do Laboratório de

Biologia Molecular, InCor

Introdução

No primeiro número desta série conhecemos os princípios gerais da técnica de **recombinação genética** e as suas principais finalidades. Vimos também, ao final do primeiro número, que o isolamento de um gene, através do uso de **enzimas de restrição**, é o passo inicial da técnica de recombinação. Não há como isolar, estudar e modificar a estrutura de um gene se não isolarmos a sequência de bases que o compõem, entre os milhões ou bilhões de bases que formam o genoma dos seres vivos. A descoberta das enzimas de restrição foi imprescindível para o desenvolvimento de toda a Biologia Molecular. Assim, neste número, estudaremos em pormenores estas enzimas e a maneira pela qual as usamos para isolarmos um gene.

Enzimas de restrição

As enzimas de restrição foram descobertas por pesquisadores que estudavam a infundável batalha entre células bacterianas e os vírus que as invadiam. Neste mundo microbiológico há milhares de vírus com a capacidade de penetrar e de se reproduzir em um ou outro tipo de bactéria. No geral, a infecção viral leva à destruição da célula invadida. A maquinaria sintética da célula é tomada pela molécula viral, desviada de suas funções normais e direcionada à síntese de cem ou mais novas partículas virais (Figura 1).

*Endereço para correspondência:

Escola Paulista de Medicina

Disciplina de Nefrologia UNIFESP - EPM

Rua Botucatu, 740 - 04023-900 - São Paulo - SP

Tel.: (011) 574-6300 - Fax: (011) 573-9652

E-mail: atavares@nefro.epm.br

Cerca de cem anos após a descoberta de bactérias e vírus, uma espetacular observação foi feita: algumas bactérias possuíam um eficiente sistema de defesa contra os ataques virais. O principal elemento desse sistema de defesa era uma proteína celular chamada **enzima de restrição**.

A maneira pela qual a enzima de restrição protege a célula contra o vírus pode ser entendida pelo comportamento da bactéria *Haemophilus influenzae*. Várias cepas da *Haemophilus* contêm um gene que codifica uma enzima de restrição denominada *Hin dIII*. Esta enzima é uma **endonuclease**, isto é, uma enzima que quebra moléculas de DNA.

No entanto, a *Hin dIII* não é uma endonuclease ordinária, que degrada a molécula de DNA completamente. Ao contrário, esta enzima tem a propriedade de reconhecer a sequência de bases AAGCTT e clivar a ligação de fosfodiesterase entre as bases AA. A sequência AAGCTT pode parecer uma sequência de nucleotídeos ao acaso, mas não é. Na dupla hélice de DNA, esta sequência forma um **palíndromo**, significando que o início da sequência em uma hélice é exatamente o final da sequência na hélice oposta, parecendo-se com isto:

AAGCTT
TTCGAA

Figura 1 - Célula bacteriana infectada por um vírus que se replica com sucesso, gerando cerca de cem descendentes e matando a célula.

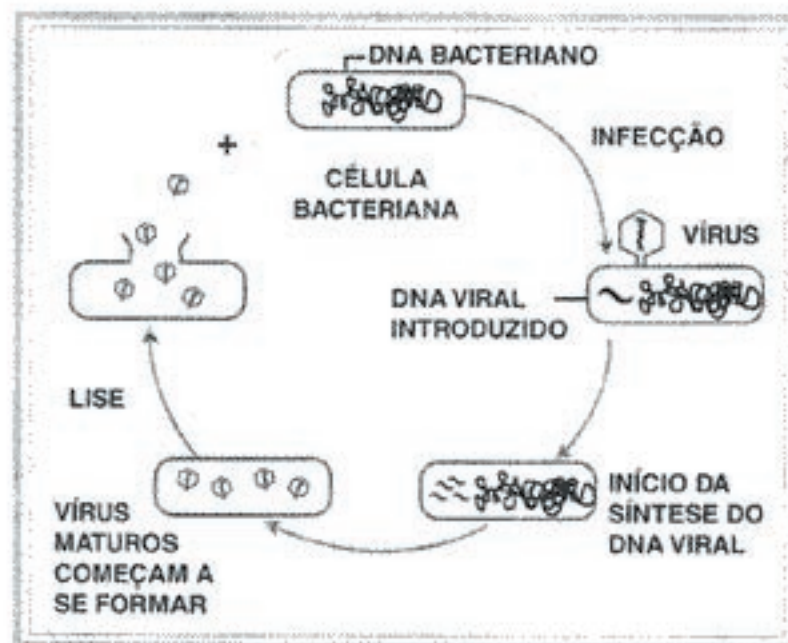
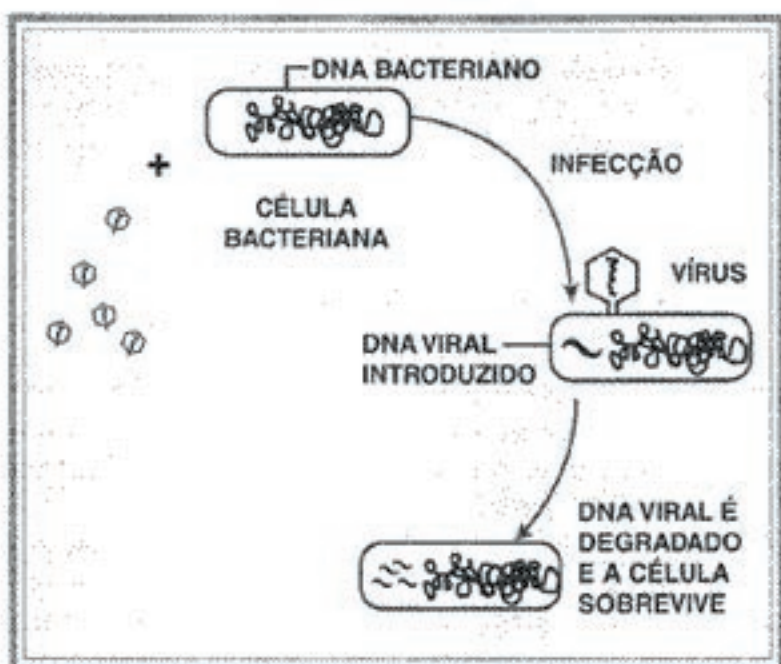


Figura 2 - A bactéria infectada contém uma enzima de restrição; o DNA do vírus que a invadiu é destruído e a bactéria sobrevive.

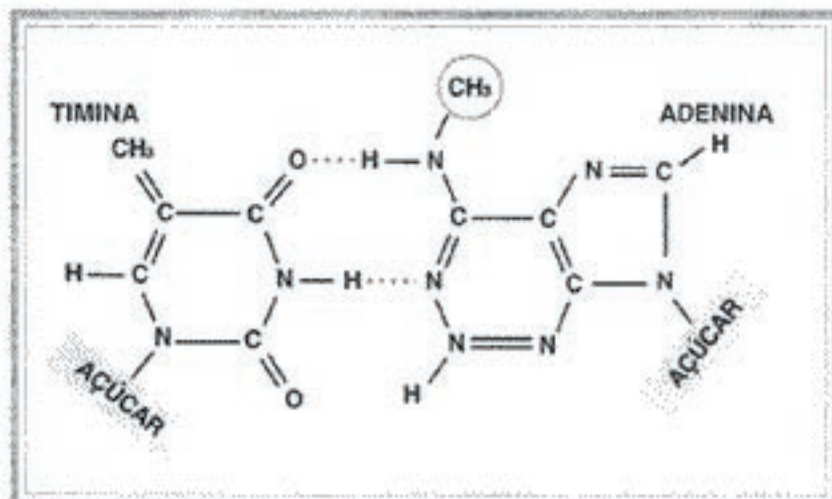


Assim, quando a enzima *Hin dIII* tem contato com uma molécula de DNA, ela patrulha o DNA procurando pela sequência AAGCTT. Ao encontrá-la, encontra também a sequência inversa na hélice oposta e então cliva o DNA nas suas duas hélices. Em termos de proteção à célula, o ponto essencial é que a enzima de restrição *Hin dIII* produz uma quebra na molécula de DNA viral todas as vezes em que ocorre o palíndromo AAGCTT TTGAA.

A molécula de DNA viral é então fragmentada em um certo número de pedaços e seu poder de replicar-se na bactéria é anulado (Figura 2).

Como essas sequências palindrômicas podem estar presentes em qualquer DNA e em número variado de vezes, o leitor pode estar imaginando como a célula bacteriana se protege contra sua enzima de restrição para não permitir que o seu

Figura 3 - par de base AT onde o nucleotídeo (base) A foi metilado para proteger-se da ação da enzima de restrição.



próprio material genético seja destruído. A bactéria que produz uma enzima de restrição também sintetiza outra enzima correspondente chamada DNA metilase. No caso da *Hin dIII*, sua correspondente metilase será a *Hin dIII* metilase, que irá procurar em todo genoma bacteriano a sequência palindrômica AAGCTT TTGAA.

Para toda e qualquer sequência igual a esta, a DNA metilase irá introduzir um grupo metil (-CH₃) na molécula da base A, nas duas hélices do DNA. A adição do grupo metil não interfere no funcionamento normal do DNA, mas impede que a enzima de restrição tenha contato físico com as bases (Figura 3).

O vírus, obviamente, também pode beneficiar-se da ação da DNA metilase. No entanto, quando um vírus penetra a célula bacteriana, ambas as enzimas, a de restrição e a metilase, irão competir pelos mesmos sítios e podemos supor que alguns deles serão metilados e outros serão clivados. Se apenas um for clivado, o vírus não terá como sintetizar moléculas-filhas integras.

Fontes produtoras de enzimas de restrição

Já foram descobertas mais de uma centena de diferentes cepas de bactérias que produzem enzimas de restrição distintas. Por exemplo, o *Bacillus amyloliquefaciens* produz a enzima **Bam HI**, a qual cliva um DNA que contenha a seguinte sequência: GGATCC

CCTAGG

enquanto a enzima **Eco RI** (produzida pela bactéria *E.coli*) cliva a sequência: GAATTC

CTTAAG.

A tabela da página 89 fornece alguns exemplos de enzimas de restrição e seus sítios de clivagem.

O aspecto importante a ser ressaltado é que toda e qualquer molécula de DNA tem uma grande chance de ser clivada em vários pontos específicos, pois não há a menor possibilidade de uma molécula de DNA, mesmo com comprimento de algumas centenas de pares de bases, não apresentar pelo menos um sítio sensível à ação de uma enzima de restrição.

As enzimas de restrição começaram a ser entendidas nos anos 70, principalmente através dos trabalhos de Warner Arber na Universidade de Genebra e Hamilton Smith e Daniel Nathans na Johns Hopkins Medical School. Estes autores dividiram o prêmio Nobel em medicina e fisiologia em 1977 e, a partir daí, uma nova estratégia experimental tornou-se possível. Está claro hoje que as enzimas de restrição são o bisturi pelo qual os biólogos moleculares podem dissecar grandes moléculas de DNA em pedaços do tamanho de um gene.

O uso das enzimas de restrição na obtenção de pedaços de DNA do tamanho de um gene

Assim como fazemos com outras enzimas, podemos isolar as enzimas de restrição das células que as fabricam e fazê-las ativas *in vitro*. Dessa forma, elas poderão cortar

EXEMPLOS DE ENZIMAS DE RESTRIÇÃO E SEUS SÍTIOS DE AÇÃO

Enzima	Sítio de Ação
<i>Hin dIII</i> (<i>Haemophilus influenzae</i>)	5'-A ↓ AGCTT-3' 3'-TTCGA ↑ A-5' 5'-A AGCTT-3' 3'-TTCGA A-5'
<i>Bam HI</i> (<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>)	5'-G ↓ GATCC-3' 3'-CCTAG ↑ G-5'
<i>Eco RI</i> (<i>E. coli</i>)	5'-G ↓ AATTC-3' 3'-CTTAA ↑ G-5'
<i>Pst I</i> (<i>Providencia stuartii</i>)	5'-CTGCA ↓ G-3' 3'-G ↑ ACGTC-5'
<i>Hae III</i> (<i>Haemophilus aegyptius</i>)	5'-GG ↓ CC-3' 3'-CC ↑ GG-5'

Notar que todas as seqüências reconhecidas pelas enzimas são palíndromas, o que permite cortar a molécula de DNA nas duas hélices. As seqüências reconhecidas por diferentes enzimas diferem no número de pares de bases. Algumas enzimas cortam a dupla hélice do DNA de modo que as pontas terminam em única hélice (veja o primeiro exemplo da tabela), outras cortam o DNA no mesmo sítio, deixando as pontas duplas (veja o último exemplo da tabela). Os fragmentos que terminam em única hélice podem ser religados através de pontes de hidrogênio, com fragmentos de pontas similares.

uma molécula de DNA proveniente de qualquer fonte, exceto da bactéria que a fabricou, cujo DNA está protegido pela metilação.

Consideremos, por exemplo, a enzima de restrição *Hin dIII* em face do DNA da bactéria *E. coli*. Uma vez que esta enzima reconhece uma seqüência específica de seis pares de bases (AAGCTT), ela irá cortar a molécula de DNA da *E. coli* a cada 4.000 pares de bases em média. Isso porque a probabilidade de encontrarmos a seqüência reconhecida pela enzima *Hin dIII* em qualquer molécula de DNA é de $1/4 \times 1/4 \times 1/4 \times 1/4 \times 1/4 \times 1/4 = 1/4.096$, ou, em outras palavras, temos a chance de encontrar esta seqüência uma vez a cada 4.096 pares de bases. A fração $1/4$ deriva do fato de termos quatro bases que compõem o DNA. Assim, a probabilidade de termos a base A em uma determinada posição é uma em quatro. Como temos uma seqüência de seis bases, temos $(1/4)^6$.

A conclusão que podemos extrair disso é que uma enzima de restrição permite a qualquer indivíduo subdividir uma grande molécula de DNA em pedaços do tamanho de um gene. Como exercício, imaginemos o genoma inteiro da bactéria *E. coli* constituído por uma molécula de DNA de 4 milhões de pares de bases. Essa molécula frente a enzima de restrição *Hin dIII* pode ser cortada em mil pedaços de DNA de dupla hélice, cada um tendo em média quatro mil pares de bases. Uma vez que um gene contém em média mil e quinhentos pares de bases, cada um desses mil fragmentos conterá pelo menos um gene intacto.

O DNA humano também pode ser clivado com enzimas de restrição. A diferença é que, como o nosso genoma inteiro possui 3,5 a 4 bilhões de pares de bases, a enzima do exemplo acima nos fornecerá cerca de um milhão de fragmentos.

No próximo número desta revista abordaremos a possibilidade de isolar e estudar um gene individualmente.

Glossário

Endonuclease	Enzima que hidroliza (cliva) DNA ou RNA. Uma endonuclease pode ser uma DNase, se hidrolizar uma molécula de DNA, e pode ser uma RNase, se hidrolizar uma molécula de RNA.
Enzima de Restrição	É uma endonuclease (DNase) particular que reconhece uma seqüência específica de pares de bases na qual age.
Palíndromo	É uma seqüência de pares de bases cujo início em uma hélice corresponde ao final desta seqüência na hélice oposta e vice-versa. Veja os exemplos na tabela 1.
Sítio de Restrição	Seqüência específica de pares de bases que é reconhecida por uma determinada enzima de restrição.

Referências bibliográficas

1. ROBERTS RJ. Restriction and modification enzymes and their recognition sequences. *Nuc. Acids Res.*, v. 11, p.135-67, 1983.
2. WATSON JD, GILMAN M, WITKOWSKI J, ZOLLER M. Method of creating recombinant DNA molecules (cap. 5). In *Recombinant DNA*. (2nd ed.) Watson, Gilman, Witkowski, Zoller (eds). Scientific American Books, New York, NY, p. 63-77, 1992.

AGENDA

■ **05/08**

**CONGRESSO BRASILEIRO DE
HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Goiânia - GO - Tel./fax: (062) 281-1344
e-mail: script@persogo.com.br

■ **06/08**

**XV CONGRESSO BRASILEIRO DE
ARRITMIAS CARDÍACAS**

Porto Alegre - RS
Tel./fax: (041) 243-9384

■ **12/08**

**XX CONGRESSO BRASILEIRO DE
HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA
INTERVENCIONISTA**

Salvador - BA
Tel./fax: (011) 829-5034

■ **13/08**

**XV CONGRESSO DA SOCIEDADE
DECARDIOLOGIA DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO -
SOCERJ**

Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021) 286-3749 - Fax: (021) 266-3761

■ **26/08**

**XIII CONGRESSO DA FEDERAÇÃO
DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA
EXPERIMENTAL**

Caxambú - MG
Inf. Tel.: (011) 818-7369 / (035) 341-3000
e-mail: fesbe@org.usp.br

■ **03 a 05/09**

**XVIII CONGRESSO DA
SOCIEDADE NORTE-NORDESTE
DE CARDIOLOGIA
II JORNADA DE ENFERMAGEM EM
CARDIOLOGIA**

Natal - RN
Tel.: (084) 222-4876

■ **09/09**

**IV CONGRESSO INTERNACIONAL
DE CARDIOLOGIA**

Salvador - BA - Tel./fax: (071) 247-3296
e-mail: dagaz@bahianet.com.br

■ **12/09**

**VII SIMPÓSIO INTERNACIONAL
DE ATROSCLEROSE**

Salvador - BA
Tel./fax: (071) 247-3296
e-mail: dagaz@bahianet.com.br

■ **17/09**

**XIX CONGRESSO DA SOC. DE
CARDIOLOGIA DO EST. DE
SÃO PAULO**

Campos do Jordão - SP
Tel.: (011) 289-7610 / 287-9728
Fax: (011) 284-4610

■ **27/09**

**VII CONGRESSO DE CARDIOLOGIA
DE BRÁSILIA**

Brasília - DF
Tel.: (061) 243-8404

■ **24/10**

**SIMPÓSIO PARANAENSE DE
CARDIOGERIATRIA**

Maringá - PR
Tel./fax: (041) 243-6047

■ **30/10**

**CURSO DE CLÍNICA E CIRURGIA
CARDÍACA DA UFPR**

Curitiba - PR
Tel./fax: (041) 243-6047

■ **31/10**

**SIMPÓSIO DE HIPERTENSÃO
ARTERIAL**

Curitiba - PR
Tel./fax: (041) 243-6047