HIPERTENSÃO

- O Papel do Rim no Controle da Pressão Arterial
- O Rim na Hipertensão Arterial
- Caso Clínico - Hipertensão Arterial
- "STOP-2", mais um Estudo Importante sobre Eficácia de Fármacos Anti-hipertensivos
- Fatores de Risco de Insuficiência Renal na Hipertensão Arterial
- Medida da Pressão Arterial no Paciente Obeso
- Estratégias Terapêuticas para Hipertensão com Lesão Renal
- Epidemiologia Molecular II
  O projeto genoma humano e suas implicações médicas

VOLUME 3
Nº 1 2000

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO

OT 169/00

EDITORIAL

Caros Colegas da área de sáude,

Estamos lhes apresentando a estrutura da programação científica do IX Congresso da SBH, V Simpósio Anual da LIBHA e II Jornada Norte-Nordeste de Hipertensão, a realizarem-se de 16 a 19 de agosto, na incomparável cidade de Salvador, que os espera em ambiente festivo pela comemoração dos seus 450 anos de fundação.

Atendendo ao tema oficial do congresso – Construindo a Ponte entre a Ciência e a Comunidade –, teremos cursos, conferências, mesas-redondas, colóquios, discussões de casos clínicos e encontro com o especialista sobre assuntos que abrangerão conhecimentos básicos, clínicos, epidemiológicos e da saúde pública. Na abordagem destes dois últimos aspectos, estaremos estimulando a participação multiprofissional, importante instrumento de educação continuada daqueles que se unem no combate à hipertensão. Nessa linha educacional, estaremos oferecendo, também, um curso de atualização em hipertensão, permitindo uma revisão do assunto nos seus vários aspectos, e o curso de MAPA, que deverá ser iniciado no dia 16, à tarde.

No âmbito das atividades comunitárias, o Departamento de Ligas de Hipertensão da SBH estará reunido para discutir estratégias de atuação integrada, teremos o habitual Simpósio das Ligas de Hipertensão e uma Oficina de Sensibilização para Leigos e Agentes Comunitários de Saúde.

Além das sessões diárias para a apresentação oral dos temas livres, a exposição dos posters contará com amplo espaço, próximo à área da exposição, facilitando a visita aos mesmos, que serão objeto de discussão por membros da nossa comissão científica.

Mas, como ninguém é de ferro, o dia de trabalho será premiado com uma happy hour com sabor bem baiano e com uma inesquecível atividade social.

Venha, o sucesso do Congresso também depende de você!

Até lá.

Dr. Armênio Costa Guimarães
Presidente do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão
Presidente Anterior da Sociedade Brasileira de Hipertensão

02 - Editorial-Armenio.pm6 3 14/11/01, 10:22

ÍNDICE

O Papel do Rim no
Controle da Pressão Arterial 6

O Rim na
Hipertensão Arterial 15

Caso Clínico -
Hipertensão Arterial 20

"STOP-2", mais um Estudo Importante sobre
Eficácia de Fármacos Anti-hipertensivos 23

Fatores de Risco de Insuficiência Renal
na Hipertensão Arterial 26

Medida da Pressão Arterial
no Paciente Obeso 29

Estratégias Terapêuticas para
Hipertensão com Lesão Renal 35

Epidemiologia Molecular II
O Projeto Genoma Humano e suas Implicações Médicas 39

Agenda 2000 42

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural
Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Sala 5 - 05690-050 - S. Paulo - SP
Telefax: (0--11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br
Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães - CRMSP 11243 / MTb 8668.
Assessoria Editorial: Marco Barbato, Edmundo B. Sales Jr., Eliane R. Palumbo, Helena Sordili, Eduardo Vargas Sales. **Revisão**: Luzia Bonifácio, Márcio Barbosa, Eduardo Passos.
Coordenadoria de Atendimento: Mabel Rigon.

HIPERTENSÃO
Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão

EDITORA
DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS
DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO
DR. MARCELLO MARCONDES MACHADO
DR. EMILIO FRANCISCHETTI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA
DR. FLÁVIO D. FUCHS
DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM

FATORES DE RISCO
DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL
DR. DÉCIO MION JR.
DR. FERNANDO NOBRE
DR. WILLE OIGMAN

TERAPÊUTICA
DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

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

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA
CARMELINA DE FACIO

03 - Índice-Diretoria 2000.pm6 4 14/11/01, 10:22

Sociedade Brasileira de Hipertensão
Tel.: (0--11) 284-0215
Fax: (0--11) 289-3279
E-mail: sbh@uol.com.br
Home Page: http://www.sbh.org.br

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente
Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho

Vice-Presidente
Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Tesoureiro
Dr. Robson Augusto Souza Santos

Secretário
Dr. Dante Marcelo Artigas Giorgi

Presidente Anterior
Dr. Armênio Costa Guimarães

Conselho Científico
Dr. Armênio Costa Guimarães
Dr. Artur Beltrame Ribeiro
Dr. Décio Mion Jr.
Dr. Eduardo Moacyr Krieger
Dr. Elisardo Vasquez
Dr. Emilio Antonio Francischetti
Dr. Fernando Nobre
Dr. Hélio Cesar Salgado
Dr. Hilton de Castro Chaves Júnior
Dr. João Carlos Rocha
Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Dr. Osvaldo Kohlmann Júnior
Dr. Robson Augusto Souza Santos
Dr. Wille Oigman

03 - Índice-Diretoria 2000.pm6 5 14/11/01, 10:22

MÓDULO TEMÁTICO

O papel do rim no controle da pressão arterial

Autores:

***Dr. Anderson Ricardo Roman Gonçalves**
Professor Colaborador do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville - Univille, Pós-Graduando em nível de Doutorado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dr. Roberto Zatz
Professor Associado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dr. Joel C. Heimann
Professor Associado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

***Endereço para correspondência:**
Laboratório de Fisiopatologia Renal
Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º andar - sala 3342
01246-903 - São Paulo - SP
Telefax.: (0--11) 3068-9428/9429
E-mail: roman@netvision.com.br

O controle da pressão arterial é complexo e envolve mecanismos hemodinâmicos, neurais e hormonais que interagem para regular a pressão quando ocorrem variações devidas a diferentes estímulos. Alguns destes mecanismos entram em ação em segundos, outros somente após horas ou dias. Os mediadores ligados ao controle agudo da pressão arterial atuam principalmente na resistência vascular periférica e no débito cardíaco. Aqueles mecanismos ligados ao controle a longo prazo da pressão dependem do balanço de sódio e do volume do espaço extracelular. O rim é o órgão responsável pelo balanço de sódio.

Entender os aspectos fisiológicos do controle da pressão arterial é importante para a compreensão da fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença que acomete entre 2 e 3 adultos de cada 10. A HAS está fortemente associada a acidentes vasculares cerebrais, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e doença arterial periférica. Estimados em gastos anuais, os custos impostos pela HAS à sociedade, nos Estados Unidos, ultrapassam a casa dos 150 bilhões de dólares.

Inúmeras evidências indicam que a HAS primária é uma doença decorrente de múltiplos fatores e resulta da interação entre fatores hereditários e fatores ambientais. Alguns desses fatores são a ingestão de sal, o sistema nervoso simpático, a resistência periférica à insulina, associada ou não à obesidade, e o sistema renina-angiotensina. Mais recentemente outros fatores têm sido identificados como variações genéticas, disfunção endotelial e baixo peso ao nascimento. Todos interagem de uma forma ou de outra com os rins e com sua capacidade de manter o balanço de sódio. Neste artigo faremos uma revisão do papel do rim no controle das variações da pressão arterial e sobre sua contribuição nos mecanismos hipertensores.

04 - MT- papel do rim.pm6 6 14/11/01, 10:23

Quais são os determinantes da pressão arterial?

A pressão arterial é o produto do débito cardíaco pela resistência total do sistema vascular (fórmula 1), ou resistência vascular periférica (RVP). Esta é principalmente determinada pelas pequenas arteríolas. O débito cardíaco é diretamente influenciado pela pressão de enchimento atrial, a qual depende do volume de líquido extracelular (VEC). Um determinante maior do VEC é o íon sódio. Variações no conteúdo corporal de sódio, no mais das vezes determinado pela dieta, são acompanhadas de variações proporcionais na quantidade de água corporal e conseqüentemente do VEC e do débito cardíaco, podendo ocorrer uma elevação da pressão arterial. Esta elevação é detectada e mecanismos reguladores, a serem descritos abaixo, entram em ação.

Fórmula 1
PA = DC x RVP
onde: PA é pressão arterial, DC é débito cardíaco e RVP é resistência vascular periférica.

Como o rim mantém a pressão arterial normal?

Existe uma relação entre a excreção urinária de sódio e a pressão arterial média (PAM). Elevações da pressão levam a um aumento imediato da diurese e da perda renal de sal, um fenômeno conhecido como **natriurese pressórica**. O fenômeno da natriurese pressórica não requer mecanismos neurais ou humorais, apenas elevação da pressão de perfusão renal, secundária à elevação da PAM. A regulação da pressão arterial através da variação da natriurese é a base de sustentação da teoria de Arthur Guyton (referência 1, ampliada na referência 2), que serve de base para a maioria dos tópicos aqui apresentados.

Existe sempre um nível de pressão arterial cuja excreção urinária de sódio é igual à ingestão do mesmo. Esse ponto é chamado de ponto ou pressão de equilíbrio (figura 1). Quando a PAM é elevada a um patamar acima deste valor, a excreção urinária torna-se maior que a ingestão, resultando em balanço negativo de sódio, redução do VEC e queda da pressão arterial, com conseqüente retorno ao ponto de equilíbrio. Por outro lado, quando há uma redução dos níveis pressóricos, haverá diminuição da natriurese para níveis abaixo da quantidade de sódio consumida, resultando em balanço positivo de sódio, acompanhado de um aumento do VEC, até que a pressão se eleve e se equilibre novamente. Na figura 1 verifica-se que diferentes níveis de

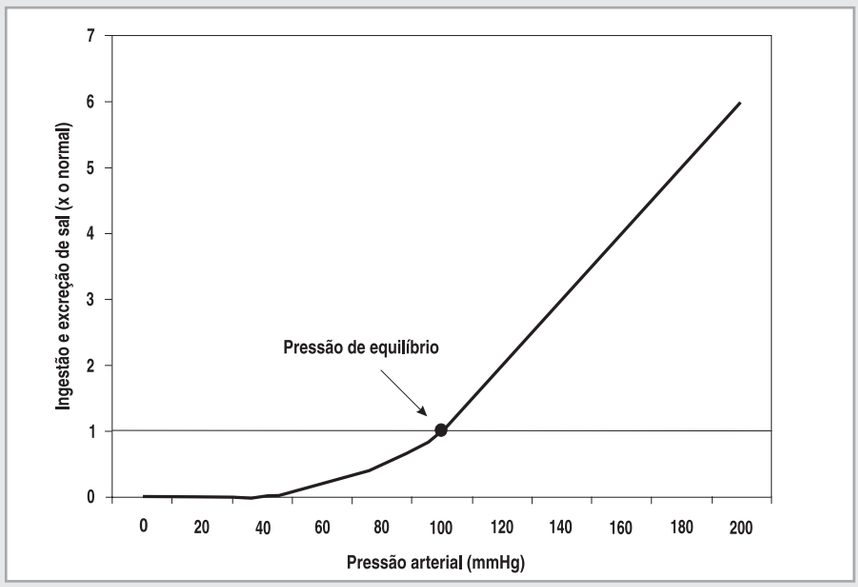


Figura 1.
Representação gráfica do mecanismo de natriurese pressórica. Adaptado de Guyton e Coleman - ref. 1.

04 - MT- papel do rim.pm6 7 14/11/01, 10:23

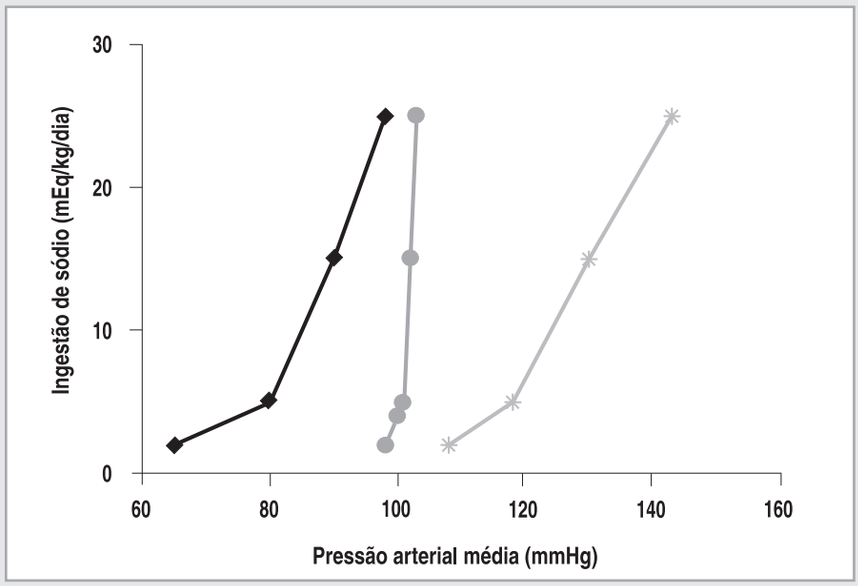


Figura 2.
O efeito de diferentes atividades do sistema renina-angiotensina no mecanismo de natriurese pressórica.
(Adaptado de Guyton AC, Science 1991; 252: 1813).

pressão provocam efeitos de magnitudes diferentes na natriurese. Assim, para uma PAM de 40 mmHg, a natriurese e o volume de diurese são praticamente nulos. Para uma pressão de 100 mmHg a natriurese é igual à ingestão de sal, e para pressões de 200 mmHg, a natriurese é cerca de 6 vezes o valor do aporte salino. O fato de a pressão sempre retornar ao ponto de equilíbrio indica que o mecanismo da natriurese pressórica tem ganho infinito, isto é, eficiência máxima. Este mecanismo de regulação da pressão arterial é o único que se conhece com esta característica. Há que se salientar que o fenômeno descrito neste parágrafo ocorre em rins na ausência de influências neurais e/ou humorais.

Em indivíduos sadios, nos quais os rins sofrem influências neuro-humorais, as variações de pressão provocadas pela ingestão de sódio são discretas, uma vez que a resposta renal é eficiente, tanto no sentido da retenção, em casos de diminuição de ingestão, como no sentido de excreção maior, em casos de ingestão aumentada. Pode-se dizer que, nestes indivíduos, a "curva é quase vertical" (figura 2 - curva normal). Da mesma forma, variações agudas na pressão arterial, provocadas por aumento do débito cardíaco ou da RVP, provocam incremento da diurese, e a elevação da pressão não se mantém, voltando ao seu ponto de equilíbrio em pouco tempo.

Como o rim poderia provocar elevação da pressão arterial?

Com base no mecanismo de natriurese pressórica, elevação crônica da pressão arterial somente seria possível em duas circunstâncias:

1. na presença de aumento da ingestão de sal e água

e/ou

2. quando ocorre um distúrbio na função renal com desvio da curva da natriurese pressórica para a direita.

Na primeira situação, se a ingestão de sal fosse aumentada em quatro vezes, a pressão de equilíbrio se elevaria para cerca de 160 (figura 3A). Ao reduzir-se a ingestão, a pressão irá também reduzir-se.

Na outra situação, existiria um distúrbio que alteraria a capacidade renal de equilibrar o balanço de sódio em níveis de pressão arterial normal. Ao desviar-se a curva de excreção de sal e água para a direita, torna-se necessário que o rim rete-

04 - MT- papel do rim.pm6 8 14/11/01, 10:23

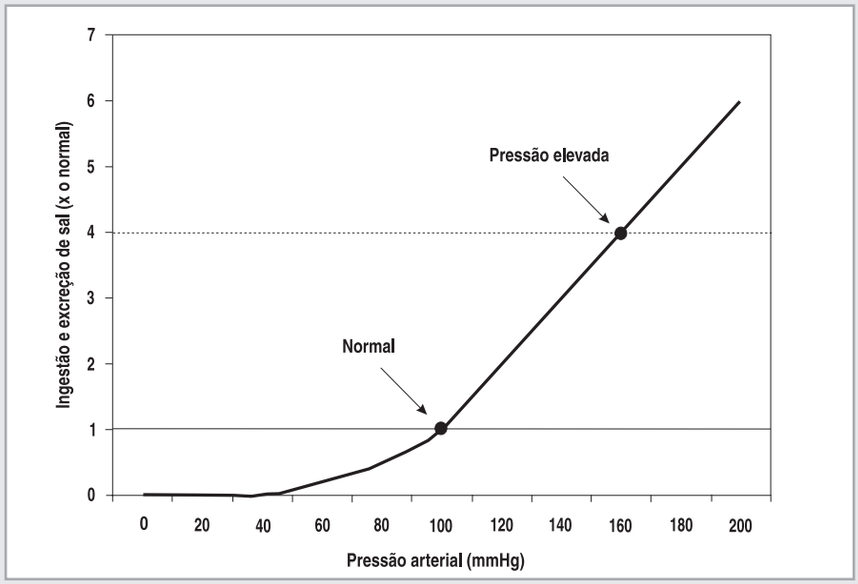


Figura 3.
Representação gráfica dos distúrbios que provocariam alteração da curva de "natriurese pressórica".

Figura 3A.
O incremento da ingestão de sal e água provocaria elevação da pressão de equilíbrio.

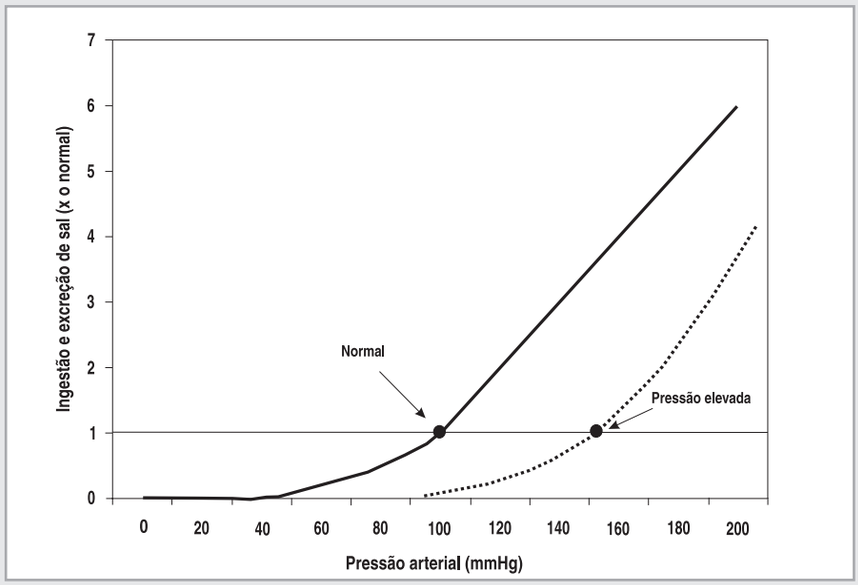


Figura 3B.
Desvio da curva para a direita, demonstrando ser necessária a elevação da pressão arterial para obter-se a pressão de equilíbrio.

nha sódio até atingir um nível de pressão maior, mesmo sem modificação no consumo de sódio (figura 3B).

Isto pode se dar por uma incapacidade do rim de eliminar sódio, como em uma doença renal primária. Por outro lado, pode ser uma resposta renal a fatores reguladores que estejam impondo a retenção de sódio. A figura 2 exemplifica a situação. Em uma das curvas, a angiotensina II (AII) encontra-se elevada, determinando ao rim a retenção de sódio, deslocando a curva para a direita. A outra delas exemplifica a falta de AII. A curva de natriurese desvia-se para a esquerda nesta situação, provocando natriurese com níveis mais baixos de pressão arterial.

Para que a retenção renal de sódio leve à HAS, é necessário que promova uma expansão acentuada e sustentada do VEC. Essa expansão leva a um aumento do volume sangüíneo e, por conseguinte, do débito cardíaco (figura 4). Quando o dé-

04 - MT- papel do rim.pm6 9 14/11/01, 10:23

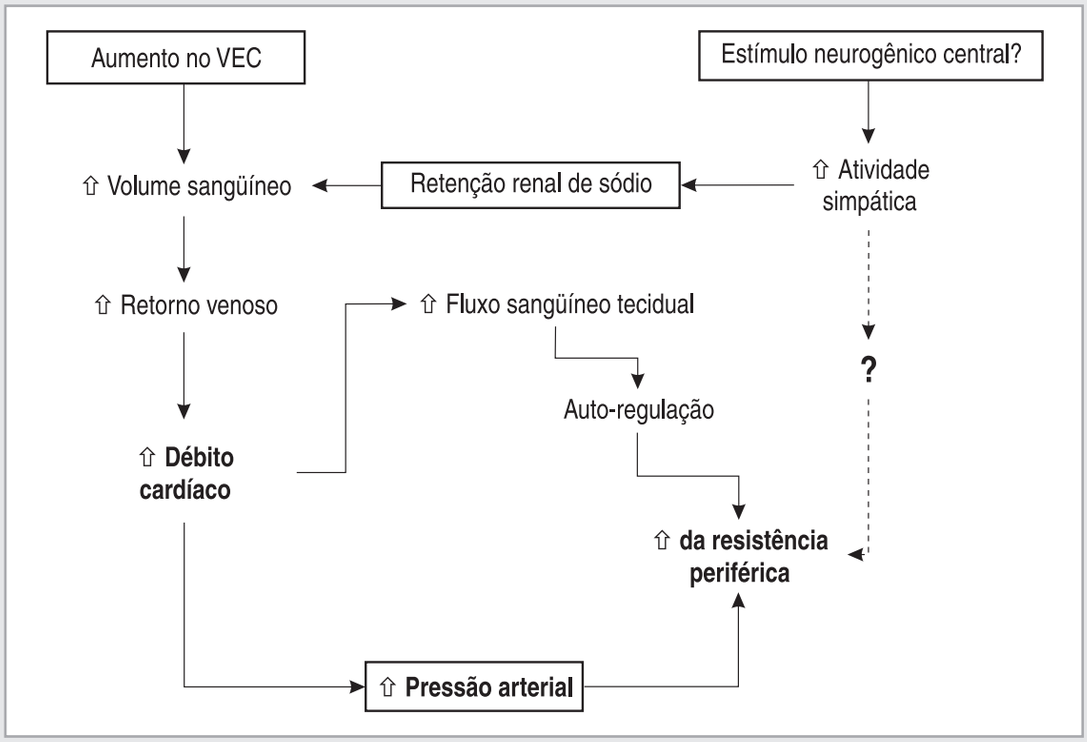


Figura 4.
Representação gráfica das duas vias que induzem à elevação da pressão arterial.
A linha pontilhada representa a via final da teoria neurogênica da hipertensão.
Entretanto, sem a retenção renal de sódio ela não consegue manter os níveis pressóricos elevados.

bito aumenta, o fluxo sangüíneo tecidual eleva-se provocando um reajuste imediato no diâmetro dos vasos de resistência dos tecidos, retornando o fluxo aos seus valores normais. Este fenômeno é chamado de **auto-regulação**. A auto-regulação provoca elevação da RVP e da pressão arterial. Isoladamente, a elevação da RVP, se não afetar a resistência vascular renal, não conseguirá manter a pressão elevada. O rim responderá imediatamente com natriurese aumentada, queda do VEC até correção da pressão.

Na visão de Guyton, a hipertensão arterial sistêmica é fruto de um distúrbio da fisiologia renal normal[1]. De acordo com ele, além de constituir a única via de excreção de sódio de que dispõe o organismo, os rins são também o único sistema capaz de responder diretamente a alterações da pressão arterial com uma variação da excreção desse íon. A normalização da pressão arterial dependerá do estabelecimento do equilíbrio entre ingestão e excreção, por meio de balanço negativo ou positivo de sódio determinado pelo rim. Assim, a pressão arterial dependerá, de um lado, da taxa diária de ingestão de sódio e, de outro, da característica da curva da natriurese pressórica. Esta reflete, em última análise, a sensibilidade do rim a variações de sua pressão de perfusão, sistemicamente representada pela PAM. As alterações intra-renais que poderiam justificar uma perda da capacidade renal de manter a pressão de equilíbrio em níveis normais são:

- **queda da filtração glomerular** – o aumento da resistência vascular renal, secundária a vasoconstritores, pode promover queda da filtração, com conseqüente diminuição da excreção de sódio. Além disso, queda na pressão de perfusão glomerular aumenta a reabsorção peritubular, diminuindo mais ainda a excreção de sódio e água. Dados clínicos mostram que a prevalência de HAS é inversamente relacionada à taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com doença renal crônica.

- **defeitos no transporte tubular de sódio** – alterações na reabsorção da carga filtrada de sódio podem resultar em balanço positivo de sódio. O exemplo mais claro é a produção excessiva de aldosterona por um adenoma de supra-renal. Neste caso, o hormônio em quantidades excessivas e sem controle determina a reabsorção de sódio no túbulo distal, independentemente da supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA).

04 - MT- papel do rim.pm6 10 14/11/01, 10:23

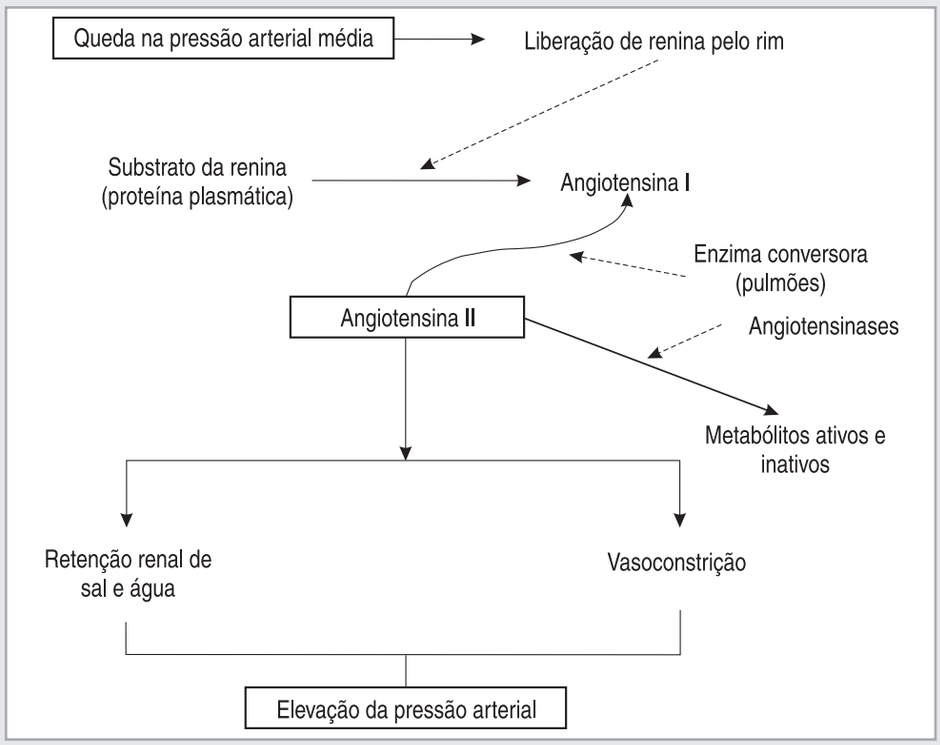


Figura 5.
Fluxograma que representa a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona em resposta à queda da pressão arterial média, levando à liberação de angiotensina II e recuperação dos níveis tensionais.

Teoria neurogênica da pressão arterial

Foge do escopo deste artigo descrever a teoria que contrapõe-se à teoria nefrogênica de Guyton, mas alguns aspectos são importantes e serão levantados. Nas fases precoces da HAS há evidências de hiperatividade simpática, presente em grupos de pacientes desde a infância, antecedendo a HAS. Este tipo de hipertensão é inicialmente associado com elevações do débito cardíaco, porém progride para elevações da RVP e normalização do débito. Esta transição seria secundária a uma diminuição na responsividade cardíaca e a um aumento na reatividade vascular. Isto seria determinado pelo comportamento alterado dos centros cerebrais de controle pressórico que perceberiam a necessidade de manter uma pressão mais elevada. Progressivamente, a vasculatura torna-se hiper-responsiva, e menos tônus simpático é necessário para manter a pressão elevada. Esta diminuição do tônus não seria uma normalização, uma vez que o tônus estaria elevado em relação à RVP. Um dos expoentes desta teoria é Stevo Julius[3].

Vale ressaltar que a elevação da RVP, neste caso, é universal, comprometendo o rim também. A vasoconstrição renal e a ativação do SRA, por estímulo simpático direto, alteram a pressão de equilíbrio renal determinando a retenção renal de sódio (figura 4). Ou seja, em rins normais, para que a hipertensão se mantenha, deve haver algum estímulo determinando a retenção de sódio. De outra forma, a elevação da pressão arterial induziria a natriurese compensatória.

Fatores que atuam diretamente no rim, interferindo na pressão arterial

Além do controle direto da pressão arterial através da natriurese, o rim responde a diversos fatores que interferem na hemodinâmica renal ou mesmo no mecanismo de excreção de sódio. Os fatores com um papel destacado são:

- ***Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA)*** (figura 5) – este sistema serve para proteger o organismo de perdas severas de sal e queda do VEC. Em situações normais, é ativado quando há queda do VEC, diminuição da ingestão de sal, estimulação simpática renal e queda da pressão de perfusão renal. A substância mais importante produzida por este sistema, a angiotensina II (AII), atua em diversos locais para regular a pressão arterial. Provoca a liberação adrenal de aldosterona que, através de ação direta no túbulo distal, determina ao rim a reabsorção de quantidades elevadas de sódio que chegam àquela região. Além disso, promove vasoconstrição periférica, aumento na contratilidade cardíaca, facilitação da liberação de norepinefrina pré-sináptica e estimulação da sede. O SRA é um importante promotor de hipertensão caso esteja inapropriadamente ativado em condições de abundância de sal ou em doenças renais.

04 - MT- papel do rim.pm6 11 14/11/01, 10:23

- ***Sistema nervoso simpático*** – a hiperatividade simpática determina reabsorção de sódio e água, seja por alterações hemodinâmicas renais, seja pelo estímulo da atividade do SRA. O sistema nervoso simpático também provoca elevação do débito cardíaco, entretanto, elevações crônicas do débito cardíaco em hipertensão arterial humana ou experimental ocorrem em casos extremamente raros.

- ***Fatores derivados do endotélio*** – muitos vasodilatadores e vasoconstritores têm origem no endotélio. As células endoteliais respondem de diversas formas a estímulos humorais e mecânicos, produzindo substâncias como óxido nítrico (NO) e prostaciclinas, potentes vasodilatadores, modificando a hemodinâmica renal e diminuindo a pressão arterial. Por outro lado, endotelina e tromboxano são vasoconstritores. Substâncias que aumentam a liberação de NO, como acetilcolina e bradicinina, promovem natriurese com vasodilatação renal. Embora parte da natriurese deva-se à vasodilatação, o NO também exerce efeito tubular direto, inibindo a reabsorção de sódio.

- ***Peptídio atrial natriurético (PAN)*** – a distensão do átrio cardíaco, por aumento do VEC, resulta em liberação do PAN, o qual atua diretamente no rim, promovendo natriurese.

- ***Derivados do ácido araquidônico*** – a ciclooxigenase age sobre o ácido araquidônico produzindo prostaglandinas (PGs) que são liberadas em resposta à vasoconstrição, estados de depleção volêmica ou hipoperfusão, e na presença de mediadores como AII, catecolaminas, bradicinina, vasopressina e corticosteróides. As PGs são principalmente vasodilatadoras e atuam diretamente nos túbulos renais, contribuindo no mecanismo de excreção urinária de sódio.

- ***Sistema calicreína-cinina*** – a ativação deste sistema promove vasodilatação e natriurese, decorrentes do efeito da bradicinina.

Esta multiplicidade de agentes vasoativos com efeito sobre a função renal torna ainda mais complexa a compreensão de como os rins afetam a pressão arterial. O rim responde à administração de AII, norepinefrina, vasopressina ou endotelina com uma intensa vasoconstrição e antinatriurese, desviando a curva da natriurese pressórica para a direita. Cada um desses vasoconstritores pode ser bloqueado independentemente e de forma aguda, sem que a pressão arterial seja profundamente afetada. Pode-se assim dizer que os sistemas vasoconstritores humorais atuam de modo redundante, promovendo, além do efeito vasoconstritor periférico, uma vasoconstrição renal e uma antinatriurese. Em contraposição, os sistemas vasodilatadores, como as PGs, as cininas, o PAN e o NO, atuam sobre a circulação modulando a atividade dos compostos vasoconstritores. A administração exógena de substâncias vasoconstritoras (como a epinefrina) ou vasodilatadoras (como captopril) produzem, respectivamente, retenção e excreção aumentada de sódio.

Quais são as evidências experimentais?

Dahl[4] desenvolveu duas cepas de ratos da mesma espécie que diferiam na sensibilidade ao sal. Uma das cepas apresentava hipertensão arterial quando lhes era administrada dieta com sal (sal sensível - "S"), a outra não (sal resistente - "R"). O início do processo hipertensivo nesses animais acompanhou-se de uma expansão do volume extracelular e um balanço positivo de sódio. Transplantando-se rins dos ratos "S" para os ratos "R", submetidos à nefrectomia bilateral, houve geração de hipertensão quando estes animais foram alimentados com dieta rica em sal. Por outro lado, o transplante dos rins dos ratos "R" nos ratos "S" preveniu o desenvolvimento de hipertensão. Estes experimentos sugerem fortemente que a ingestão de sal é um dos responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão, bem como uma alteração renal, geneticamente determinada, predispõe os animais à doença. Ou seja, a hipertensão "segue o rim".

Posteriormente, Kawasaki et al.[5] mostraram que, em humanos com hipertensão arterial sistêmica essencial, a resposta da pressão arterial ao aumento da ingestão de sal também apresenta dois padrões de resposta, alguns com elevação pressórica mais acentuada que outros. Criou-se o conceito de ***sensibilidade ao sal***.

A teoria defendida por Guyton e outros encontra apoio em uma série de evidências experimentais produzidas por seu grupo e outros[1,2]. Em cães que tiveram 70% de sua massa renal removida, esses investigadores demonstraram que os rins eram ainda capazes de manter uma pressão arterial relativamente próxima aos níveis normais. No entanto, quando se administrava a esses cães solução salina a 0,9% em vez de água para beber, os animais desenvolviam hipertensão acentuada, reversível quando se voltava a oferecer-lhes água pura. Esses resultados sugerem que é a incapacidade do tecido renal remanescente em manipular uma sobrecarga de sódio que leva à hipertensão arterial.

Não é apenas a redução da massa renal que leva a essa manifestação. A diminuição da capacidade intrínseca renal de excretar sódio pode ser induzida, como na administração exógena contínua de angiotensina II, exigindo uma pressão arterial persistentemente elevada a fim de estabelecer um balanço de sódio adequado. O exemplo clínico mais óbvio dessa condição é o hiperaldosteronismo primário, em que a produção anormalmente elevada e não depressível de aldosterona leva o rim a reter sódio até que a pressão arterial se eleve o suficiente para restabelecer o balanço de sódio.

O modelo de Goldblat, no qual é realizada estenose da artéria renal de um dos rins, apresenta hipertensão arterial dependente de renina. Também nesta situação, a natriurese pres-

04 - MT- papel do rim.pm6 12 14/11/01, 10:23

sórica estabelece o ponto de equilíbrio em um patamar mais elevado, provocado pelo SRA exacerbado. Os modelos de coarctação de aorta são semelhantes. As hipertensões adquiridas ou induzidas em animais previamente normotensos envolvem, de modo consistente, um comprometimento da capacidade renal de excretar sódio.

Situações clínicas reproduzem os achados experimentais. Por exemplo, receptores de rins, pertencentes a famílias normotensas, que recebem enxertos de doadores de famílias hipertensas, necessitam de mais anti-hipertensivos do que os que recebem enxertos de doadores de famílias normotensas. Pacientes com nefropatia hipertensiva têm sua pressão arterial normalizada ao receberem enxertos de doadores normotensos.

Segundo a teoria de Guyton, um mecanismo semelhante a esse atua na maior parte dos indivíduos com hipertensão essencial – o defeito básico é sempre um comprometimento da capacidade renal de excretar sódio.

Quais são as evidências epidemiológicas?

Existem diversos estudos populacionais que sugerem a associação de níveis elevados de pressão arterial com os mecanismos renais acima delineados. O sal tem um papel destacado nestes estudos. Vejamos cada um resumidamente.

- **Variações entre populações –** existem grandes variações entre as diversas populações estudadas, de tal sorte que um estudo da Organização Mundial da Saúde, o "MONICA Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases"[6], mostrou diferenças importantes entre as populações, provavelmente relacionadas a fatores genéticos e ambientais. De forma significante, o índice de massa corpórea (IMC, kg/m^2) e o consumo de sal foram variáveis independentes que associaram-se à HAS e foram encontradas na maior parte das populações;
- **Fatores ambientais precoces –** recém-natos com baixo peso apresentam com maior freqüência níveis pressóricos elevados durante a adolescência e hipertensão arterial na idade adulta. Apresentam também, com maior freqüência, a síndrome plurimetabólica caracterizada por adiposidade visceral, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e resistência periférica à insulina com hiperinsulinemia, chamada "síndrome X"[7]. A hipótese mais provável relaciona o baixo peso a uma "oligonefropatia congênita", na qual o retardo de crescimento intra-uterino levaria a uma diminuição no número de néfrons. Estes seriam submetidos ao processo de hiperfiltração e esclerose glomerular progressiva, como acontece nos modelos de rim remanescente ou ablação renal de 5/6.
- **Ingestão de sal –** é raro encontrar hipertensão arterial em populações que consomem menos que 50 mEq de sódio por dia, efeito independente até de obesidade e ingestão alcoólica. Um estudo internacional de grandes proporções, o "INTERSALT"[8], mostrou uma forte relação entre o incremento pressórico com a idade, em uma determinada população, e os hábitos de consumo de sal, dando conta de que, em populações onde o consumo de sal é baixo, o aumento da pressão com a idade é pequeno ou até nulo. Diversos estudos clínicos randomizados e controlados verificaram que a redução do sal no hipertenso essencial diminui os níveis tensionais, comparado ao grupo controle.

Resumo

O rim faz parte de um complexo sistema de regulação da pressão arterial em que atuam mecanismos neurais, hormonais, parácrinos e autócrinos. O controle a longo prazo da pressão envolve principalmente os mecanismos renais de manipulação do íon sódio e regulação do VEC. Em situações onde há um comportamento adequado da natriurese pressórica, a pressão arterial é normal. Processos patológicos renais que comprometam a habilidade de excretar sódio poderão resultar em elevação da pressão arterial. A relação entre a ingestão de sal e a capacidade renal de excretá-lo parece ser um dos fatores mais importantes na geração de hipertensão arterial.

04 - MT- papel do rim.pm6 13 14/11/01, 10:23

Referências bibliográficas

1. GUYTON AC, COLEMAN TC. Long-term regulation of the circulation: interrelationships with body fluid volumes. In: Reeve EB, Guyton AC (eds.). Physical bases of circulatory transport: regulation and exchange. Philadelphia: *Saunders*, 1967, p. 179.
2. GUYTON AC, COLEMAN TC. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *J Am Soc Nephrol*, v. 10, p. 2248–2252, 1999.
3. JULIUS S, NESBITT S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens,* v. 9, p. 113S–120S, 1996.
4. DAHL L K. Salt and hypertension. *Am J Clin Nutr,* v. 25, p. 231–244, 1972.
5. KAWASAKI T, DELEA C S, BARTTER F C, SMITH H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med*, v. 64, p. 193–198, 1978.
6. WOLF H K, TUOMILEHTO J, KUULASMAA K et al. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA Project. *J Hum Hypertens*, v. 11, p. 733–742, 1997.
7. REAVEN GM, LITHELL H, LANDSBERG L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*, v. 334, p. 374–381, 1996.
8. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*, v. 297, p. 319–328, 1988.

04 - MT- papel do rim.pm6 14 14/11/01, 10:23

MÓDULO TEMÁTICO

O rim na hipertensão arterial

Autor:

Dr. Rogerio A. Mulinari
Professor Adjunto da Especialidade de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica e Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Resumo

O rim é vilão e vítima na hipertensão arterial. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos das últimas décadas, a morbidade renal permanece como a segunda causa de insuficiência renal terminal na população americana. A arteriolonefroesclerose maligna foi dramaticamente reduzida. Entretanto, a nefrosclerose hipertensiva, descrita como benigna, foi por muito tempo encarada como tal, e, portanto, vista como inevitável. Atualmente, reconhece-se que ela não é nem uma coisa nem outra.

O diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva é habitualmente estabelecido por exclusão, considerando-se como cruciais a presença de história pessoal e familiar associada ao comprometimento de órgãos-alvo e a ausência de alterações urinárias com proteinúria abaixo de 0,5 g/24h. O estudo histológico é excepcional.

A nefrosclerose hipertensiva está na dependência de fatores hemodinâmicos, metabólicos, teciduais e humorais, sejam autacóides, parácrinos ou endócrinos. Os processos finais resultam em glomerulosclerose focal sempre que a auto-regulação intra-renal é inapropriada, ou em esclerose global e atrofia tubular quando há predomínio de isquemia associada à autoregulação excessiva.

Endereço para correspondência:
Rua General Carneiro, 181 - 12º andar
80060-900 - Curitiba - PR
Tel.: (0xx41) 335-1878/335-1800 – ramal 6153
Fax: (0xx41) 262-8479
E-mail: rogeriom@hc.ufpr.br

A maior dificuldade com a nefrosclerose hipertensiva é certamente sua detecção tardia. O emprego da determinação da microalbuminúria pode representar no futuro uma ferramenta de identificação precoce de pacientes sob risco renal iminente.

O rim na hipertensão arterial

O rim apresenta característica peculiar na fisiopatologia da hipertensão arterial (H) entre os diversos aparelhos e sistemas envolvidos. Pode ser tanto vilão quanto vítima na H, mas ao ser vitimado responde como potencializador da agressão[1]. Os diversos modelos experimentais de hipertensão só são mantidos se expostos a ingesta abusiva de sódio, a vasoconstritores renais ou a ablação renal. Além disso, o desenvolvimento de H modifica a evolução das doenças renais, em particular as com proteinúria superior a 1 g/dia. O melhor exemplo clínico desta situação é a nefropatia diabética. Finalmente, apesar de toda a bagagem de conhecimento sobre como diagnosticar e tratar H, há pouco para se comemorar quando se analisam estatísticas americanas sobre a morbidade renal. Nos Estados Unidos, cerca de 25% dos pacientes com insuficiência renal terminal são portadores de H, que fica atrás apenas do diabete melito, em flagrante contraste com os 8% observados na Europa. Entre 1982 e 1991, o número de novos casos de insuficiência renal terminal na população americana aumentou de 102 para 217 por milhão entre negros, contra 20 para 36 por milhão entre brancos[2]. Especula-se que as drogas empregadas para o tratamento anti-hipertensivo não protegi-

05 - MT- Dr. Rogério.pm6 15 14/11/01, 10:26

am o rim, ou que o tratamento deveria ser instituído mais precocemente para melhoria da morbidade. Mesmo que se considere com alguma reserva a discrepância entre os números, estudos com hipertensos moderados e severos confirmam a relação causal. O estudo MRFIT, ao seguir cerca de 330 mil homens por 16 anos, identificou 814 que desenvolveram insuficiência renal terminal, na proporção de 1:400, sendo que apenas 6% eram negros[3].

Diagnóstico

A lesão renal da H foi tradicionalmente descrita pelos patologistas como nefrosclerose hipertensiva maligna e benigna. A arteriolonefrosclerose maligna sempre foi característica de agressões intensas à microvasculatura renal, ocorrendo nas síndromes de hipertensão arterial acelerada ou maligna, seja de etiologia primária ou secundária a glomerulonefrites e vasculites. O diagnóstico pronto e a disponibilidade de tratamento reduziram dramaticamente os casos de aceleração/malignização. A nefrosclerose hipertensiva dita benigna foi equivocadamente interpretada como tal, e, portanto, aceita como inevitável. Atualmente, pode-se dizer que não é nem benigna nem inevitável.

A maior dificuldade em reconhecer a nefrosclerose hipertensiva está na organização de seu diagnóstico. É quase sempre um diagnóstico de exclusão, cuja presença de história pessoal e familiar associada a comprometimento de órgãos-alvo e ausência de alterações urinárias e proteinúria abaixo de 0,5 g/24h permite 90% de especificidade[4, 5]. Raramente ocorre indicação para biópsia renal, exceto quando a história é recente, a proteinúria superior a 1,5 g/24 horas e a creatinina sérica inferior a 3 mg/dl. A proteinúria apresenta variabilidade dependendo da população, sendo a média não-superior a 0,5 g/24h no estudo MDRD e em afro-americanos hipertensos, com medianas entre 90 e 117 mg, respectivamente. Em geral, portadores de proteinúria > 2,5 g/24h são excluídos das séries, mas diversos estudos têm demonstrado que hipertensos não-acelerados podem excretar acima de 2 g, geralmente com creatininemia maior que 2,5 mg/dl[6].

A evolução da nefrosclerose hipertensiva varia de acordo com a gravidade e a idade de início da H e com aspectos demográficos. Assim, negros (afro-americanos) a desenvolvem mais precocemente, com maior gravidade e prevalência[7].

Patogênese

A lesão histológica renal é resultante de isquemia secundária à constrição da arteríola aferente para regular hiperfluxo, incluindo resposta miogênica e balanço tubuloglomerular. Descreve-se hiperplasia intimal das artérias interlobulares e arteríolas aferentes, arteriosclerose hialina desta última, colapso glomerular e glomerulosclerose global. No entanto, glomerulosclerose focal pode surgir em situações de hipertensão leve com regulação arteriolar aferente inadequada, como no rim contralateral em hipertensão renovascular unilateral, e em modelo experimental de hipertensão com regulação arteriolar desequilibrada, o rato com "capuz de algodão" ("fawn-hooded")[8, 6]. Nesses ratos, a suscetibilidade renal está sob controle de genes independentes dos genes de hipertensão.

O conceito de suscetibilidade renal é demonstrado nos experimentos de transplante de rim entre ratos normotensos Brown-Norway (BN) com implante em SHR congênicos, submetidos a DOCA-sal. Observa-se que os ratos SHR conservam a regulação arteriolar aferente e eferente, com vasoconstrição aferente, e mantêm uma pressão capilar glomerular normal, o que os protege de lesão renal. O rim BN implantado sofre glomerulosclerose progressiva mesmo com pouca elevação da pressão arterial do SHR, ao contrário do que ocorre com o rim nativo do SHR. A comparação de SHR com ratos DAHL sensíveis a sal demonstra as diferenças de adaptação da auto-regulação glomerular. Ao contrário dos SHR, os DAHL sensíveis a sal respondem à hipertensão com vasodilatação aferente e desenvolvem aumento da pressão capilar glomerular, glomerulosclerose e proteinúria. Este conceito encontra suporte em humanos, quando se observa a forte relação familiar de insuficiência renal terminal por nefrosclerose hipertensiva, tanto em brancos quanto em negros. A angiografia renal tende a confirmar a maior suscetibilidade em negros hipertensos, que mostram mais sinais de nefrosclerose que os brancos ajustados para a idade[6,9].

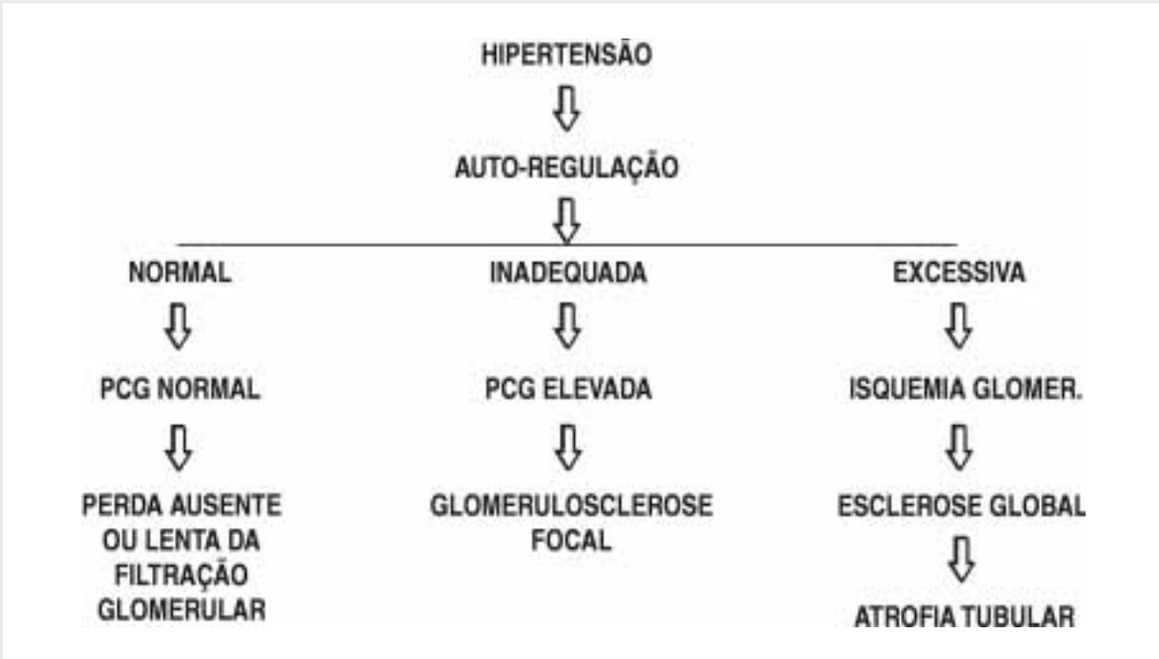
Diversos agentes vasoativos estão envolvidos na proteção da microcirculação glomerular. Assim, células endoteliais submetidas a baixas tensões de ruptura, associadas a baixo fluxo, podem secretar os vasoconstritores angiotensina II e endotelina e impedir a geração adequada do vasodilatador autacóide, óxido nítrico. Baixas tensões de ruptura podem sensibilizar as células endoteliais à lesão, prevenir apoptose e reduzir a resposta a citocinas. A eliminação da atividade da angiotensina II em ratos deficientes em receptor tipo 1a para angiotensina II (AT1a) permitiu demonstrar um papel para AII em animais submetidos a lesão experimental de doença antimembrana basal glomerular. Os animais sem AT1a não desenvolveram hipertensão e apresentaram menor proteinúria, além de uma redução de 87% no índice de lesão glomerular e de 51% no de lesão intersticial. Foram demonstradas interferências com a expressão de vários agentes envolvidos no processo de lesão, como a Proteína Químio-atraente de Monócitos-1 (MCP-1), o Fator de Crescimento Transformador β (TGF-β) e o colágeno tipo 1. Há várias interpretações deste experimento, e evidentemente este modelo difere de H primária, mas demonstra a complexidade das ações dos sistemas vasoativos. Outros agentes mediadores com potencial importância são o Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGF), o bFGF e as endotelinas. Também a aldosterona tem demonstrado contribuir na progressão de doença renal[10,11].

A ativação do sistema renina-angiotensina intra-renal é

05 - MT- Dr. Rogério.pm6 16 14/11/01, 10:26

FIGURA 1

FLUXOGRAMA DA RESPOSTA GLOMERULAR À HIPERTENSÃO DE ACORDO COM A ADEQUAÇÃO DA AUTO-REGULAÇÃO RENAL (PCG: PRESSÃO CAPILAR GLOMERULAR)



capaz de estimular a produção de citocina proesclerótica TGF-β. Recentemente, demonstrou-se a correlação entre a proteção renal induzida por inibidor da ECA em diabéticos insulino-dependentes e a redução da TGF-β sérica. No entanto, não está definido qual o mecanismo envolvido no efeito do captopril sobre a TGF-β[12]. Os modelos de hipertensão com estenose de artéria renal apresentam igualmente lesões isquêmicas glomerulares e fibrose túbulo-intersticial. Essas alterações ocorrem mesmo no rim com clipe, sempre presumido como protegido da hipertensão sistêmica. A isquemia, seja associada à estenose dos vasos renais ou vasoconstrição da arteríola aferente, pode estimular a expressão de antígenos tubulares, resultando em atividade inflamatória intersticial e posterior fibrose.

Um roteiro de patogênese baseado na adequação da auto-regulação renal foi recentemente sugerido (figura 1)[6].

A perda progressiva de néfrons por esclerose global promove a adaptação nos néfrons remanescentes, com vasodilatação aferente, hiperperfusão e hipertrofia glomerular, terminando por induzir glomerulosclerose nestes néfrons (focal). Diversos estudos com avaliação histológica mostram o caráter focal das lesões de nefrosclerose "benigna". Esta evolução pode explicar os casos de proteinúria mais intensa em hipertensos com nefrosclerose mais avançada.

Prevendo o risco de nefrosclerose

O conhecimento da fisiopatologia da nefrosclerose hipertensiva não tem permitido por si uma pronta ação preventiva sobre esta complicação de custo social marcante se apenas analisados o absenteísmo e os custos dos programas de diálise e transplante. Certamente, a dificuldade para o diagnóstico tradicional, além de sua definição tardia, contribui para a perpetuação de uma morbidade alta.

A procura por um meio de diagnóstico mais precoce e fácil da existência de risco de lesão renal possivelmente pode ser representada pela determinação da excreção urinária de albumina abaixo do limite considerado anormal (300 mg/24h), nível habitualmente não-detectável pelos métodos usuais. Este teste é a chamada microalbuminúria (MA), que não representa a excreção de uma albumina diferente, mas um acréscimo discreto na quantidade de albumina excretada. O teste é antigo, o imunoensaio foi descrito originalmente em 1963, mas recebeu atenção renovada a partir de 1982, com os relatos de maior risco de insuficiência renal progressiva em diabéticos do tipo 1 com MA. A microalbuminúria tem sido descrita como um importante

05 - MT- Dr. Rogério.pm6 17 14/11/01, 10:26

fator de risco cardiovascular, renal ou ambos, em diabéticos do tipo 1 e 2[9].

A presença de proteinúria em H primária pelo método de fita reagente varia de 4% a 16%. A prevalência de MA teve variação mais ampla: 5% a 37%. A prevalência costuma ser maior nos homens que nas mulheres (32% *vs.* 28% em 11.343 hipertensos, com idade média de 57 anos), além de aumentar com a idade e gravidade da H. Existe correlação entre MA e a medida casual da pressão arterial, mas é maior quando cotejada com medida ambulatorial (MAPA). Os hipertensos com MA apresentam-se com descenso noturno anormal ou ausente na MAPA[13].

Existe alguma controvérsia na patogênese da MA em H, com dois mecanismos propostos: aumento da pressão hidrostática glomerular ou aumento da permosseletividade da membrana basal glomerular[9].

A pressão hidrostática glomerular é regulada pelo balanço constrição-dilatação entre as arteríolas aferente e eferente de cada nefro (auto-regulação). Variados agentes autócrinos, parácrinos e endócrinos interferem na hemodinâmica glomerular, independentemente de seus efeitos sistêmicos. Aumento da pressão hidrostática intraglomerular resulta sempre de uma auto-regulação inapropriada, seja ao nível aferente ou eferente. Há evidências de que a sensibilidade ao sal na dieta está associada a maior excreção urinária de albumina. A sensibilidade ao sal em grupos mais suscetíveis à insuficiência renal, como negros, idosos, obesos e diabéticos, tem permitido a proposição de que a alteração da adaptação hemodinâmica intrarenal à dieta hipersódica pode ser o denominador comum da maior prevalência de morbidade renal. Nestes casos, a presença de MA pode ser interpretada como um marcador de maior dano renal e potencialmente representar um indicador prognóstico. A MA tem sido também associada a menor reserva renal.

A perda da carga aniônica da membrana basal glomerular (MBG) pode ser determinante na incapacidade de selecionar por carga elétrica, resultando em MA. Este mecanismo foi observado em diabéticos, com ligação de produtos finais de glicosilação avançada (produtos AGE) na MBG, neutralizando as cargas aniônicas e levando a maior fluxo transmembrana de albumina. Há correlação entre produtos AGE e MA em diabéticos tipo 1. A perda da seletividade associada à MA já foi descrita em indivíduos saudáveis, mas não em hipertensos.

A presença de MA e dislipidemia é freqüente em H primária, sendo que a excreção urinária de albumina correlaciona com trigliceridemia e apolipoproteinemia B mais elevadas e HDL-colesterolemia menor. Do mesmo modo, maiores níveis de LDL-colesterol e lipoproteína(a) e maior relação LDL/HDL têm sido relatados em hipertensos com MA quando comparados com os sem MA. Uma causa provável para a associação está na perda de albumina pela urina, que mesmo em valores pequenos pode alterar as lipoproteínas em diabéticos. Uma segunda possibilidade causal está na ingesta aumentada de lipídios na dieta. Uma terceira explicação, mais abrangente, está na participação dos lipídios como agentes em glomerulosclerose e progressão da insuficiência renal. Representam, ainda, um risco independente para aterosclerose e doença cardiovascular, podendo acelerar doença macro e microvascular intra-renal. A similaridade das células mesangiais com as da musculatura lisa vascular tem sido lembrada, quando se observa que a acumulação de lipídios, colágeno, laminina e fibronectina suporta as similaridades entre glomerulosclerose e aterosclerose[14]. A análise multivariada em 319 hipertensos não-diabéticos mostrou que a história familiar de H, índice de massa corporal, glicemia e coeficiente de variação de pressão sistólica de 24h foram preditivos independentes de MA, sugerindo que está relacionada a outros fatores de risco para aterosclerose[15].

A associação de MA com hiperinsulinemia tem sido explorada, demonstrando que hipertensos com MA têm maior resistência insulínica (estimada por área sob a curva) que os sem MA. Não está claro qual o significado desta associação, se é causal, se os fatores são transmitidos geneticamente agregados, ou mesmo se são conseqüentes à H.

Microalbuminúria apresenta correlação com pressão arterial em negros, mas não em brancos, quando analisados na população geral e, eminentemente, normotensa. A relação com idade e peso corporal foi maior nos com pressão arterial mais elevada. Este estudo permite inferir que a MA pode representar um bom marcador de lesão renal nos brancos. Hipertensos com MA perderam função renal, estimada pela depuração de creatinina, mais intensamente que os sem MA em duas séries independentes. A redução foi de 11 ml/min em 24 hipertensos com MA, seguidos por cinco anos, *versus* 2 ml/min em 49 hipertensos com albuminúria normal. Um seguimento de sete anos em 141 hipertensos mostrou redução de 12,1 ml/min quando a MA estava presente, contra 7,1 ml/min nos sem MA[9].

Pergunta-se se a MA poderia ser o teste de triagem para clientes sob maior risco de desenvolver doença renal na população de hipertensos primários. Apesar da carência de dados epidemiológicos prospectivos, há um corpo de evidências causais, temporais e analógicas para suportar o seu uso, particularmente para alertar o clínico a procurar outros fatores de risco e para reforçar a instituição de medidas que reduzam as chances de manifestações clínicas resultantes daqueles fatores[13].

Alguns problemas metodológicos devem ser resolvidos antes que seu uso possa ser disseminado, como a padronização da coleta, determinação de níveis de excreção normal por idade e etnia, variabilidade de resultados, gradação de risco e freqüência de determinação. O elemento custo certamente não será o fator impeditivo, visto que testes bem mais dispendiosos têm sido advogados como integrantes da investigação básica do hipertenso, além do aspecto em que exames rotineiros costumam ter seu custo unitário diluído.

05 - MT- Dr. Rogério.pm6 18 14/11/01, 10:26

Referências bibliográficas

1. KOOMANS HA, JOLES JA, RABELINK RJ. Hypertension and the kidney: culprit and victim. *Nephrol Dial Transplant*, v. 22, p. 1961–1966, 1996.
2. US Renal Data System: USRDS 1996 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, Maryland, 1996. *Am J Kidney Dis*, v. 28(suppl 2), p. S34–S47, 1996.
3. KLAG MJ, WHEALTON PK, RANDALL BL, NEATON JD, BRANCATI FL, FORD CE, SCHULMAN NB, STAMIER J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*, v. 334, p. 13–18, 1996.
4. FOGO A, BREYER JA, SMITH MC et al and the AASK Pilot Investigators. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African-Americans: a report from the African-American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney Int*, v. 51, p. 244–252, 1997.
5. CAETANO EP, ZATZ R, PRAXEDES JN. The clinical diagnosis of nephrosclerosis – how reliable is it? *Nephrol Dial Transplant*, v. 14, p. 288–290, 1999.
6. LUKE RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant,* v. 14, p. 2271–2278, 1999.
7. TRACY RE. Renovasculopathies of hypertension and the rise of blood pressure with age in blacks and whites. *Semin Nephrol*, v. 16, p. 126–133, 1996.
8. ALKHUNAIZI AM, CHAPMAN A. Renal artery stenosis and unilateral focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, v. 29, p. 936–941, 1997.
9. BIANCHI S, BIGAZZI R, CAMPESE VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 973–995, 1999.
10. HIRADA Y, SUGAYA T, YAMANOUCHI M, UCHIDA H, FUKIMURA H, SAKURAI H, FUKAMIZU A, MURAKAMI K. Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediates renal injury in mice. *J Clin Invest*, v. 103, p. 627–635, 1999.
11. IBRAHIM HN, ROSENBERG ME, HOSTETTER TH. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Seminars Nefrol*, v. 17, p. 431–440, 1997.
12. SHARMA K, ELTAYEB BO, MCGOWAN TA, DUNN SR, ALZAHABI B, ROHDE R, ZIYADEH FN, LEWIS EJ. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-β1 correlates with long term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 818–821, 1999.
13. VIBERTI GC, THOMAS S. Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 1139–1141, 1999.
14. FOGO A. Current concepts in glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 54–56, 1999.
15. CALVIÑO J, CALVO C, ROMERO R, GUDE F, SANCHEZ-GUISANDE D. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 996–1001, 1999.

05 - MT- Dr. Rogério.pm6 19 14/11/01, 10:26

CASO CLÍNICO

Hipertensão arterial

Comentários:

Dr. Marcello Marcondes Machado
Professor Titular do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dr. José Nery Praxedes*
Professor-Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

***Endereço para correspondência:**
Instituto Central de Nefrologia
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - 7º andar - sala 711 F
05403-000 - São Paulo - SP
Tel.: (0--11) 853-5079

História – A.A.A., 32 anos, branco, caminhoneiro, natural e procedente de Teixeira de Freitas, BA.

Há três anos teve episódio de cefaléia nucal e, em posto de saúde, foi constatada hipertensão arterial. Não fez qualquer tipo de tratamento.

Há 15 dias foi acometido de turvação visual. Procurou oftalmologista que, após exame, encaminhou-o para tratamento de hipertensão. Procurou o PS do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 12/12/99, onde deu entrada com PA 220 x 160 mmHg e fundo de olho com papiledema. Foi admitido na sala de emergência e iniciou-se infusão endovenosa de nitroprussiato de sódio e administração de captopril 25 mg por via oral, 2 vezes por dia. Evoluiu com queda rápida da PA para níveis de 100 x 70 mmHg, suspendendo-se o nitro e o captopril. O paciente foi mantido com amlodipina 10 g e encaminhado para a Nefrologia.

Antecedentes pessoais e familiares - Sem antecedentes mórbidos. Alcoólatra moderado, ocasional. Não fuma. Mãe hipertensa.

Exame físico

- BEG, corado, eupnéico,
- PA = 150 x 100 mgHg,
- P = 86, sem edema.
- Exame físico sistematizado: NDN.
- Fundo de olho: papiledema bilateral, hemorragias superficiais peripapilares e exsudatos em mácula.

Exames complementares

- Sangue:
  glicose = 98 mg/dl;
  uréia = 102 mg/dl;
  creatinina = 5,1 mg/dl;
  ácido úrico = 9,3 mg/dl;
  sódio = 135 mEq/l;
  potássio = 3,4 mEq/1;
  hemoglobina = 14 g/dl;
  hematócrito = 40 g/dl;
  plaquetas = 273.000;
  ausência de esquizócitos;
  albumina = 4,2 g/dl;
  alfa-1 = 0,24 g/dl;
  alfa-2 = 0,73 g/dl;
  beta = 1,18 g/dl;
  gama = 2,27 g/dl;
  perfil lipídico normal.
- Urina I:
  pH = 5,0;
  densidade = 1.020;
  leucócitos = 2 por campo;
  eritrócitos = 10 por campo
  proteinúria de 24 horas = 2,4 g/dia.
- Ultra-sonografia:
  RD = 10,0 cm;
  RE = 11,0 cm;
  forma e contornos normais, eco-

06 - Caso Clínico.pm6 20 14/11/01, 10:26

genicidade e definição corticomedular conservadas.

- Doppler de artérias renais mostra velocidade e padrão de fluxo normais em ambos os rins.

- ECG: sobrecarga ventricular esquerda.

- ECO:
  septo = 13,0 mm;
  parede posterior = 12,0 mm;
  fração de ejeção = 73%;
  volumes e diâmetros do VE normais; discreto aumento de átrio esquerdo; válvulas e outras câmaras sem alterações.

- Angiorressonância nuclear magnética: ausência de estenose em ambas as artérias renais.

Evolução - Com o controle da PA houve elevação da creatinina sérica que atingiu 7,2 mg/dl em 22/12/99, retornando progressivamente aos níveis anteriores, sendo que o resultado do último exame controle, em 21/01/00, foi de 4,0 mg/dl.

Biópsia renal - Nefrosclerose maligna.

Discussão

Foi Richard Bright, em 1836, quem primeiro sugeriu uma relação de causa e efeito entre a doença renal e alterações cardiovasculares, sem, contudo, estabelecer o sentido da relação, uma vez que ainda não se conhecia a pressão arterial.

Mahomed em 1879, aventou a possibilidade de a hipertensão arterial ser um evento primário nessa interação, podendo ser responsável pelos "rins contraídos", descritos por Bright[1]. "Nefroesclerose" é um termo usado por Fahr em 1919 para descrever as alterações vasculares renais provocadas pela hipertensão e que tem sido amplamente utilizado, até mesmo em outras situações clínicas. Mais recentemente, porém, passou-se a dar preferência à expressão nefroesclerose hipertensiva.

Na concepção de Fahr, a hipertensão arterial lesa o rim primariamente em seus vasos menores (artérias pequenas e arteríolas), produzindo redução da sua luz que, secundariamente, leva à isquêmia glomerular e túbulo-intersticial. Desencadeia então a estenose dos glomérulos e a fibrose intersticial que conduzem à insuficiência renal crônica[2].

A nefrosclerose maligna compromete preferencialmente a íntima de artérias de pequeno calibre, como as interlobares e arqueadas e eventualmente as arteríolas, levando à fibrose concêntrica da íntima por proliferação intimal de células musculares lisas migradas da camada média e por fibras do colágeno, conferindo um aspecto de "casca de cebola". Pode ocorrer também deposito de fibrina e necrose fibrinóide. Essa remodelação vascular leva a um acentuado estreitamento da luz vascular, reduzindo o fluxo sangüíneo renal. Admite-se que, por uma predisposição genética, o trauma da pressão e do fluxo sangüíneo elevados levariam a disfunção e lesão endotelial, desencadeando o processo pela ativação de fatores proliferativos e inflamatórios devivados do endotélio[3,4]. A conseqüência clínica é a redução rápida da taxa de filtração glomerular com perda progressiva e freqüentemente irreversível da função renal. Ocorre proteinúria, como no presente caso, que pode ser elevada (maior que 4 g) em um terço dos pacientes. Hematúria microscópica está presente em 50% a 100% e hematúria macroscópica em aproximadamente 20% dos casos. Em nível sistêmico, há uma aceleração abrupta da pressão arterial por aumento da resistência periférica e agravamento rápido das lesões de órgãos-alvo, principalmente a retina, onde podem ocorrer hemorragias, exsudatos e papiledema. A isquemia glomerular leva à esclerose global dos glomérulos e fibrose intersticial, com perda rápida da função renal, como no paciente aqui apresentado. Todo o processo pode durar poucas semanas ou meses, se não for reduzida a pressão arterial de forma rápida e eficaz[5,6].

A outra forma de nefrosclerose hipertensiva é a chamada nefrosclerose benigna, que se caracteriza morfologicamente por comprometer as artérias menores (interlobulares) e arteríolas aferentes em que se verifica a presença de depósitos hialinos focal ou difusamente em todo o vaso, ocupando o espaço subendotelial e a camada média. Pode ocorrer também hipertrofia da camada muscular e fibrose da íntima, que comprometem mais freqüentemente as artérias arqueadas e interlombares. Essas lesões levam à diminuição da luz vascular, podendo reduzir o fluxo sangüíneo renal e a filtração glomerular e levar ao colapso isquêmico do glomérulo culminando com glomeruloesclerose global[3,7].

Além das lesões clássicas da nefrosclerose maligna e benigna, admite-se, mais recentemente, a partir de estudos experimentais e clínicos, que, em situações em que a auto-regulação glomerular é inadequada por vasoconstrição aferente insuficiente, a hipertensão sistêmica pode afetar diretamente o capilar glomerular, provocando hipertensão intraglomerular e hiperfiltração que podem resultar em esclerose focal ou global dos glomérulos[8,9]. Assim, caracteriza-se um quadro de glomeruloesclerose segmentar e focal secundário à hipertensão, agravando a perda da função renal e a progressão para insuficiência renal. Bohle, em estudos de biópsias renais em hipertensos, constatou a existência de lesões da esclerose glomerular concomitantes com as lesões vasculares da nefrosclerose benigna, considerando este quadro uma forma "descompensada" de nefrosclerose benigna[10].

Embora esteja fora de discussão que nefrosclerose maligna leva à insuficiência renal terminal, existem controvérsias se nefrosclerose benigna pode efetivamente evoluir para insuficiência renal terminal, dada a aparente "benignidade" dos quadros clínico e histológico.

Este assunto vem ganhando destaque recentemente em função dos dados dos registros de diálise dos Estudos Unidos e da Europa ("United States Renal Data System" e "European Dialysis and Transplant Association") que apontam a nefrosclerose hipertensiva como uma causa freqüente e crescente de insuficiência renal terminal[11]. Os registros americanos indicam a hipertensão arterial como a segunda causa (depois do diabete) de novos pacientes iniciarem diálise em 1997–1998. A contradição se exacerba quando se considera que a incidência

06 - Caso Clínico.pm6 21 14/11/01, 10:26

de hipertensão em fase maligna tem-se reduzido drasticamente nesses países.

Indícios com origem em dados clínicos e epidemiológicos, embora conflitantes, apontam para a possibilidade de real de a hipertensão arterial, mesmo em fase não-maligna levar, a longo prazo, à perda da função renal, considerando-se a maior taxa de sobrevida das populações nas últimas décadas pela diminuição do risco competitivo das causas infecciosas e cardiovasculares de óbito[12]. Estudos com biópsias renais são escassos, destacando-se os de Zucchelli[13] e Fogo[14] que demonstraram nefrosclerose hipertensiva como a única lesão histológica em estudos de pacientes hipertensos com insuficiência renal. Esse nosso serviço realizamos um estudo com biópsia renal em 64 pacientes consecutivos, hipertensos, com perda de função renal, excluídas causas conhecidas renais, sistêmicas e renovasculares de insuficiência renal. Nesses pacientes, a analise histológica revelou a prevalência de 40,6% de nefrosclerose maligna e 18,8% de nefrosclerose benigna como únicas evidências da perda de função renal[15,16].

Esses dados, ao lado dos existentes na literatura, indicam que hipertensão arterial sistêmica pode ser efetivamente uma causa relevante de insuficiência renal, mesmo na ausência da situação clínica de hipertensão em fase maligna, e que a nefrosclerose maligna ainda é uma importante causa de insuficiência renal em nossos pacientes hipertensos.

Referências bibliográficas

1. CAMERON JS, HICKS J. Frederick Akbar Mohomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int*, v. 49, p. 1488–1506, 1996.
2. FAHR T. Pathologische anatomie des M. Bright. In: Fahr T, Gruber GB, Kock M, Lubarsch (eds.): Handbuch der Sperziellen Anatomie und Histologie, Berlin. *Springer*, p. 374–472, 1925.
3. HELMCHEN V, WENZEL VO. Benign and malignant nephrosclerosis and renovascular disease. In: Tisher CC, Brenner BM. Pathology with clinical and functional correlations. 2nd ed. Philadelphia. *J. B. Lippincon Company*, p. 1201–1236, 1994.
4. MEYRIER A, SIMON P, MONTSENY JJ, ELADARI S, CHARASSE C. Vascular Nephropathiies and nephrosclerosis: epidemiology and patholhysiology. In: Advances in nephrology. *Mosby-Year Book. Inc,*, v. 26, p. 207–245, 1997.
5. FREDMAN BI, ISKANDAR SS, APPEL RG. The link netween hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis*, v. 25, p. 207–221, 1995.
6. KITIKARA C, GUZMAN NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies . *JASN*, v. 9, p. 133–142, 1998.
7. RITZ E, FLISER D, SIEBEL M. Pathophysiology of hipertensive renal damage. *Am J Hipertens*, v. 6, p. 241–244, 1993.
8. RUILOPE LM, ALCAZAR JM, RODICIO JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hipertens*, v. 10 (suppl. 7), p. 85–90, 1992.
9. FOURNIER A, EL ESPER N, MAKDASSI R, XUE PF, WESTEEL JM, LALAN JD. Hypertension and progression of renal insuficiency. *Nefrol Dial Transplant*, v. 9 (suppl. 3), p. 28, 1994.
10. BOHLE A, WERMANN M, GRESCHNIOK A, JUNGHANS R. Renal morphology in essential hypertension: analysis of 1177 unselected cases. *Kidney Int*, v. 54 (suppl. 67), p. 205–206, 1998.
11. US. Renal Data System. URRDS 1997 Annual Data Report. Bethesda, MD U.S. Departament of Health and Human Services, National Institutes of Diabetes and Difestive and Kidney Disease, 1997.
12. KLAG MJ, WHELTON PKM RANDALL BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Eng J Med*, v. 334, p. 13–18, 1996.
13. ZUCCHELLI P, ZUCCALA A. Recent data on hypertension and progressive renal disease. *J Hum Hypertens*, v. 10, p. 679–682, 1996.
14. FOGO A, BREYER JA, SMITH MC, CLEVELAND WH, AGODOA L, KIRK KA. Glassock and AASK Pilot Study investigators. Accuracy of diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney Int*, v. 51, p. 244–252, 1997.
15. CAETANO ERSP, SALDANHA LB, MARCONDES M, ZATZ R, PRAXEDES JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of renal failure. *J Am Soc Nephrol*, v. 8, 314A (Abstract), 1997.
16. CAETANO EP, ZATZ R, PRAXEDES JN. the clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis – how reliable is it? *Nephrol Dial Transplant*, v. 14, p. 288–290, 1999.

06 - Caso Clínico.pm6 22 14/11/01, 10:26

"STOP-2", mais um estudo importante sobre eficácia de fármacos anti-hipertensivos

Autor:

Dr. Flávio Danni Fuchs
Chefe da Unidade de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS
Doutor e Livre-Docente em Cardiologia

Nas décadas de 60 a 80, demonstrou-se que o tratamento anti-hipertensivo, basicamente com diuréticos e betabloqueadores, era capaz de prevenir eventos mórbidos e fatais em pacientes hipertensos. A intensidade do efeito preventivo de desfechos coronarianos – menor do que a estimada pelos estudos observacionais – sugeriu que outros medicamentos poderiam ser mais eficazes para este objetivo. Com base nos efeitos de novas classes de drogas em desfechos substitutos, como a pressão arterial, e secundários, como efeitos metabólicos, houve uma importante mudança no padrão mundial de prescrição de anti-hipertensivos, sem que se tenham comparado as drogas e grupos quanto a seus efeitos preventivos de eventos clínicos. No fim da década de 90, assiste-se à publicação dos primeiros estudos em que se comparam novos e velhos fármacos quanto ao efeito preventivo de síndromes cardiovasculares. O "CAPPP trial"[1] mostrou, inesperadamente, que uma destas drogas, um inibidor da ECA, não suplantava o efeito de tratamentos tradicionais quanto àqueles objetivos e, pelo contrário, poderia até ser inferior em termos de prevenção de eventos cerebrovasculares[2]. Outro estudo recentemente publicado também falhou em demonstrar qualquer superioridade de um inibidor da ECA em relação a um betabloqueador em pacientes com diabete melito não-insulino-dependente[3].

O "Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) Study" consiste em nova e importante contribuição para o debate sobre o fármaco anti-hipertensivo ideal[4]. Um total de 6.614 pacientes, de 70 a 84 anos de idade, com pouca morbidade associada (em torno de 10% com diabete melito, 8% com história de cardiopatia isquêmica, 4% com AVE prévio, entre outros), foram alocados aleatoriamente em um de dois tratamentos: tratamento convencional, constituído por um de três betabloqueadores ou diurético; tratamento novo, constituído por um inibidor da ECA (enalapril ou lisinopril) ou um antagonista do cálcio (felodipina ou isradipina). O desenho era aberto, ou seja, os pacientes e os médicos dos 312 centros de pesquisa sabiam qual o tratamento alocado. Este desenho trouxe sérias conseqüências para o "CAPPP trial"[2], mas não parece ter comprometido o balanço entre os grupos de comparação no presente estudo. O protocolo previa a comparação primária entre tratamento convencional e novo tratamento (inibidor da ECA ou antagonista do cálcio) e a comparação secundária entre os dois novos tratamentos. A pressão arterial de ingresso era superior a 180 mmHg (sistólica) ou 105 mmHg (diastólica), incluindo, portanto, uma proporção não especificada de pacientes com hipertensão sistólica isolada. Os pacientes foram seguidos, sem perdas, por 4 a 6 anos, aferindo-se a incidência de mortes por doença cardiovascular, mortalidade total, infarto do miocárdio fatal e não-fatal, acidente vascular encefálico e outros eventos clínicos cardiovasculares. Não se definiu um desfecho primário no protocolo publicado. A figura 1 é muito clara em mostrar a equivalência entre os tratamentos convencional e novo quanto à prevenção de vários eventos clínicos.

Endereço para correspondência:
Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
90035-003 - Porto Alegre - RS
Telefax: (0--51) 316-8420 – Fax: (0--51) 333-1541
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

07 - Epi - Dr. Flavio.pm6 23 14/11/01, 10:23

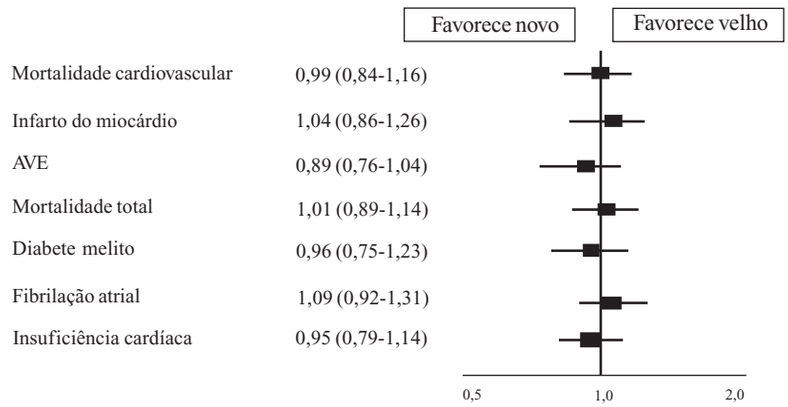


Figura 1.
Risco relativo (com intervalo de confiança de 95%) para eventos clínicos em pacientes tratados convencionalmente ou com novos anti-hipertensivos no STOP-2 (adaptado de Hansson L et al. *Lancet,* v. 354, p. 1.751, 1999).

Na comparação entre o tratamento convencional e cada um dos novos tratamentos não emergiu, igualmente, qualquer diferença não-aleatória ou sequer qualquer tendência consistente de superioridade. Na figura 2 estão os resultados comparativos entre os dois tratamentos novos, constituídos por um antagonista do cálcio ou por um inibidor da ECA. Como se pode verificar, houve superioridade dos inibidores da ECA sobre antagonistas do cálcio quanto à prevenção de infarto do miocárdio e de novos casos de insuficiência cardíaca.

A incidência de efeitos adversos confirmou as expectativas teóricas. Em torno de 12% e 9% dos pacientes tratados com betabloqueadores queixaram-se de falta de ar e extremidades frias, contra aproximadamente 8% e 3% nos outros dois grupos. Por outro lado, a presença de tosse foi acentuadamente mais freqüente com os inibidores da ECA (30% *vs.* 5% nos dois outros grupos), e "flushing" e edema de tornozelos ocorreram em mais pacientes tratados com antagonistas do cálcio (9,7% e 25,5% respectivamente) do que com as outras drogas ("flushing" em torno de 2% e edema em torno de 8% dos casos).

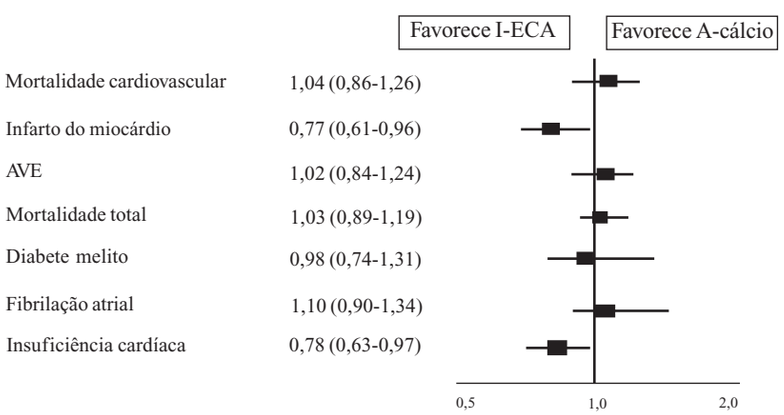


Figura 2.
Risco relativo (com intervalo de confiança de 95%) para eventos clínicos em pacientes tratados com inibidores da ECA ou com antagonistas do cálcio no STOP-2 (adaptado de Hansson L et al. *Lancet,* v. 354, p. 1.751, 1999).

07 - Epi - Dr. Flavio.pm6 24 14/11/01, 10:23

Os autores concluíram, literalmente, que novas e velhas drogas são equivalentes em seus efeitos preventivos de eventos clínicos, sendo que a redução da pressão arterial é o fator mais importante para a busca daqueles objetivos.

Os achados do presente estudo e a própria interpretação dos autores, costumeiramente defensores de novas opções, certamente constituem importante mudança de tendência histórica que deverá ser progressivamente absorvida pela comunidade médica. Mas, ainda assim, a conclusão descrita não é fundamentada pelos dados apresentados, faltando ainda esclarecer importantes aspectos para a escolha de anti-hipertensivos. O primeiro deles, como reconhecido pelos autores na discussão, é a muito provável vantagem de inibidores da ECA sobre antagonistas do cálcio para a prevenção de infarto do miocárdio. Este achado está em consonância com os achados de dois ensaios clínicos publicados anteriormente[5,6], e sobre os quais muito se polemizou por serem achados secundários. Está também de acordo com a idéia de que antagonistas do cálcio de ação curta ou intermediária, como a isradipina, podem ser deletérios em termos de prevenção de doença coronariana[7,8]. O segundo ponto é provavelmente mais importante. Só uma proporção não especificada de pacientes tratados com drogas convencionais receberam diuréticos comprovadamente mais eficazes do que betabloqueadores para a prevenção de eventos coronarianos[9], especialmente em pacientes idosos[10]. E mais do que isto, pindolol, um betabloqueador com atividade intrínseca parcial implicado com aumento de incidência de eventos isquêmicos cardíacos em um antigo estudo de prevenção primária[11], constituía uma das opções de tratamento convencional, tendo sido utilizado por uma proporção não especificada de pacientes.

Em síntese, os resultados do STOP-2, enquadrados pelas evidências prévias, reforçam a convicção de que ainda não há qualquer droga mágica em termos de prevenção de eventos clínicos em pacientes hipertensos. E mais do que isto, sugerem que diuréticos em baixas doses, inequivocamente eficazes, de baixo custo e com reduzida incidência de efeitos adversos, podem vir a ser confirmados como opção anti-hipertensiva preferencial para a maioria dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. HANSSON L, LINDOHOLM LH, NISKANEN L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, v. 353, p. 611–616, 1999.
2. FUCHS FD. O "CAPPP trial": nova evidência para o tratamento da hipertensão arterial? *Hipertensão*, v. 2, p. 119–122, 1999.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes – UKPDS 39. *Br Med J*, v. 317, p. 713–720, 1998.
4. HANSSON L, LINDOHOLM LH, EKBOM T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet*, v. 354, p. 1751–1756, 1999.
5. ESTACIO RO, BARRIET W, JEFFERS MS, HIATT WB, BIGGERSTAFF SL, GIFFORD N, SCHRIER RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, v. 338, p. 645–652, 1998.
6. TATTI P, PAHOR M, BYINGTON RP, DI MAURO P, GUARISCO R, STROLLO G, STROLLO F. Outcome results of the Fosinopril *versus* Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, v. 21, p. 597–603, 1998.
7. BORHANI NO, MERCURI M, BORHANI PA et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *J Am Med Assoc*, v. 276, p. 785–791, 1996.
8. FUCHS FD. Restrições para uso de nifedipina nos Estados Unidos: uma revisão dos fatos. *Arq Bras Cardiol*, v. 67, p. 267–269, 1996.
9. PSATY BM, SMITH NL, SISCOVICK DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *J Am Med Assoc*, v. 277, p. 739–745, 1997.
10. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. *Br Med J*, v. 304, p. 405–412, 1992.
11. STRANDBERG TE, SALOMAA UV, NAUKKARINEN VA et al. Cardiovascular morbidity and multifactorial primary prevention: fifteen-year follow-up of the Helsinki Businessmen Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 5, p. 7–15, 1995.

07 - Epi - Dr. Flavio.pm6 25 14/11/01, 10:23

Fatores de risco de insuficiência renal na hipertensão arterial

Autores:

Dra. Maria das Dores Acióli de Lima
Professora Adjunta da Universidade Federal da Bahia
Coordenadora do Ambulatório de Hipertensão Arterial
(HUPES – FAMED, Universidade Federal da Bahia)

Dr. Armênio Costa Guimarães*
Professor Titular da Universidade Federal da Bahia

O papel da hipertensão arterial na insuficiência renal crônica tem sido de grande interesse, devido aos dados de registro de diálise – seja nos Estados Unidos ou em países da Europa – mostrarem um impressionante aumento de casos de estágio final de doença renal (EFDR) presuntivamente relacionados à hipertensão[1-3]. Nos Estados Unidos, entre 1983 e 1987, a incidência anual de EFDR relacionada à hipertensão aumentou 8,3%, enquanto a incidência total, considerando todas as causas de EFDR, aumentou apenas 5,7%[1,3]; na Europa, no final de 1992, a doença renal hipertensiva foi responsável por 12% dos casos de pacientes que entraram em diálise e em 21%, quando considerada a faixa etária acima de 65 anos de idade[2], em contraste houve um declínio de mortalidade por acidentes cerebrovasculares ou doença cardíaca coronariana[4].

***Endereço para correspondência:**
Av. Garibaldi, 155 - sala 706 - 7º andar
40000-210 - Salvador - BA
Tel.: (0--71) 245-6612
Fax: (0--71) 245-6249

Para analisar a relação entre hipertensão arterial e insuficiência renal, diferentes fatores de risco para lesão renal na hipertensão devem ser separadamente analisados, como:

- idade;
- raça;
- hipertensão arterial não-controlada;
- doença renovascular aterosclerótica;
- diabete.

Idade – Caracteriza-se principalmente como fator predisponente, facilitando o aparecimento de doença aterosclerótica. Isto tem levado a maior prevalência e incidência de EFDR, devido à nefropatia isquêmica, em pessoas acima de 65 anos que necessitam de tratamento dialítico, sendo atualmente essa condição responsável por aproximadamente 15% dos pacientes idosos que entram em programas de diálise crônica[5]. Outro fator relacionado à idade é o fato de que a prevalência de hipertensão arterial se eleva progressivamente com o aumento da idade, assim como a de diabete melito.

08 - Fator de Risco.pm6 26 14/11/01, 10:24

Raça – Em países como os Estados Unidos, onde a hipertensão arterial é mais comum e mais agressiva nos negros que nos brancos, complicações como hipertrofia ventricular esquerda e nefrosclerose estão mais freqüentemente presentes em negros para níveis pressóricos semelhantes aos dos brancos[3]. O controle da hipertensão arterial favorece a diminuição do risco cardiovascular em ambas as raças[6], entretanto parece proteger menos os negros em relação ao desenvolvimento de insuficiência renal[7].

Hipertensão arterial não-controlada – Em 1955, Perera publicou os resultados do seu estudo, em uma época em que nenhuma terapia anti-hipertensiva específica estava disponível, quando acompanhou 500 pacientes hipertensos até à morte[8], nos quais evidências laboratoriais e clínicas de lesão renal foram freqüentes. Assim, proteinúria foi detectada em 42% dos pacientes, 18% apresentaram retenção nitrogenada e 7% desenvolveram hipertensão arterial maligna. Com o advento da terapia anti-hipertensiva, houve uma melhora no prognóstico renal e cardiovascular do hipertenso[9, 10]. Atualmente, mesmo com o grande arsenal terapêutico de anti-hipertensivos disponíveis e considerando a classe dos inibidores da ECA como tendo ação de proteção renal, ainda existe, como já mencionado, tendência ao aumento de insuficiência renal, sugerindo que o tratamento diminui, mas não elimina totalmente o risco de doença renal na população de hipertensos[9-11]. Na atualidade, a microalbuminúria é reconhecida como um marcador de lesão renal, podendo ser encontrada em 40% da população hipertensa não-tratada; a sua prevalência se eleva com o aumento da idade e com a gravidade e duração da hipertensão arterial[12, 13]. A microalbuminúria em hipertensão não tem somente sido interpretada como um marcador de disfunção vascular intra-renal, mas representa também alto risco para doença cardiovascular[13, 14]. O tratamento anti-hipertensivo, independentemente da classe, é capaz de reduzir a microalbuminúria; todavia, alguns estudos têm demonstrado que os inibidores da ECA têm uma capacidade maior em reduzir a microalbuminúria no hipertenso[11, 14].

Doença renovascular aterosclerótica – Doença aterosclerótica renal pode ser causa de insuficiência renal progressiva, seja por estenose da artéria renal, por placa de ateroma ou por ateroembolismo[5]. A prevalência da doença renal aterosclerótica não é precisamente estabelecida, mas algumas observações sugerem que essa condição é muito freqüente em idosos e comumente não-diagnosticada; porém, parece ser rara em indivíduos da raça negra. A prevalência de doença renal aterosclerótica variou de 11% a 42% em uma análise feita por Greco e Breyer em 11 publicações feitas entre os anos de 1975 e 1994[11, 14]. O ateroembolismo renal é uma condição subestimada, podendo acontecer devido à rotura traumática (cirurgia vascular, punção arterial) ou espontânea da placa de ateroma na aorta e artérias renais principais. Como o rim tem um fluxo sangüíneo significante, associado ao calibre de artérias entre 150 e 200 mícrons, a exemplo da artéria interlobar, as chances de oclusão embólica dessas artérias é grande[16]. O ateroembolismo usualmente afeta indivíduos idosos, do sexo masculino e, geralmente, com história de hipertensão arterial, aterosclerose ou insuficiência renal prévia; em 14% dos casos, porém, não é detectado nenhum fator predisponente. Em conclusão, o diagnóstico seguro da doença renovascular aterosclerótica é importante por ter implicação prognóstica e terapêutica, pois esta é uma condição que acarreta nefropatia isquêmica, podendo, além do tratamento clínico, ser também indicada conduta mais invasiva, como a revascularização, o que pode levar a preservação ou melhora da função renal[5].

Diabete – Hipertensão arterial e diabete melito estão freqüentemente associados, e para o aparecimento de ambos contribuem fatores genéticos e hábitos de vida; têm prevalência aumentada em países industrializados, sendo a idade um dos mais importantes fatores de risco[17, 18]. A hipertensão arterial essencial explica ou é responsável pela maioria dos casos de hipertensão associada ao diabete, particularmente o diabete tipo 2, e esta associação potencializa as suas complicações. Estima-se que, no diabete, 35% a 45% das complicações cardiovasculares e renais podem ser atribuídas à hipertensão[17, 18]. EFDR em pacientes com diabete tipo 2 é um problema médico de dimensão mundial e uma complicação particularmente comum em idosos e em indivíduos da raça negra. Embora o risco de complicação renal tenha sido, por muito tempo, considerado menor no diabete tipo 2 (20%) que no diabete tipo 1 (um terço desses pacientes), existe evidência de que o risco de nefropatia com progressão para EFDR é similar nos dois tipos de diabete[19]. Ademais, o diabete tipo 2 é quase dez vezes mais prevalente que o diabete tipo 1. Assim, com o objetivo de prevenir ou retardar a progressão da nefropatia diabética, o tratamento efetivo da hipertensão arterial no diabete deve ser perseguido[4, 20].

Considerações gerais

É importante ressaltar que a melhor maneira de proteger o rim dos efeitos deletérios da hipertensão arterial é o efetivo controle anti-hipertensivo, com redução dos níveis pressóricos a valores considerados normais (menores que 130/85 mmHg) ou ótimos (menores que 120/80 mmHg) em adultos e diabéticos, sendo que em pacientes acima dos 65 anos de idade o controle pressórico pode ser obtido com valores entre 130/85 mmHg e 140/90 mmHg[20]. É também importante lembrar que além do controle efetivo da hipertensão arterial é necessário controlar outros fatores de risco de aterosclerose, com destaque para tabagismo, hipercolesterolemia, hiperglicemia e baixo HDL- colesterol. Com isto estaremos, no mínimo, diminuindo o risco de complicações renais aterotrombóticas, fator importante na deterioração da função renal do hipertenso.

08 - Fator de Risco.pm6 27 14/11/01, 10:24

Referências bibliográficas

1. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. Excerpts from the United States Renal Data System 1994. Annual data report: Executive summary. *Am J Kidney Dis,* v. 24(suppl 2), S12–S17, 1994.
2. COLLINS R, PETO R, MACHAHON S, HEBERT P, FIEBACH NH, EBERLEIN KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part II: effects of short-term reductions in blood pressure – an overview of the unconfounded randomised drug trials in an epidemiological contest. *Lancet*, v. 335, p. 827–838, 1990.
3. LOPES AAS, PORT FK, JAMES SA, AGODOA L. The excess of treated end-stage renal disease in blacks in the United States. *J Am Soc Nephrol*, v. 3, p. 1961–1971, 1993.
4. JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Presure (JNC VI). *Arch Intern Med*, v. 157, p. 2413–2446, 1997.
5. PIETRO Z, ALESSANDRO Z. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int,* v. 54, p. S55–S59.
6. OOL WL, BUDNER NS, COHEN H, MADHAVAN S, ALDERMAN MH. Impact of race on treatment response and cardiovascular disease among hypertensive. *Hypertension,* v. 14, p. 227–234, 1989.
7. WALKER WG, NEATON JD, CUTLER JA, NEUWIRTH R, COHEN JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA*, v. 268, p. 3085–3091, 1992.
8. PERERA G. Hypertensive vascular disease, description and natural history. *J Chronic Dis*, v. 1, p. 33–42, 1955.
9. WEISSTUCH JM, DWOKIN LD. Does essential hypertension cause end-stage renal failure? *Kidney Int,* v. 41(suppl 36), p. S33–37, 1992.
10. MADHAVAN S, STOCKWELL D, COHEN H, ALDERMAN MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* , v. 345, p. 749–751, 1995.
11. HIMMELMANN A, HANSSON L, HANSSON BG, HEDSTRAND H, SKOGSTRÖM K, ÖHRVIK J, FURÄNGEN A. ACE inhibition preserves renal function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood Pressure,* v. 4, p. 85–90, 1995.
12. LJUNGMAN S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens,* v. 3, p. 956–960, 1990.
13. AGRAWAL B, BERGER A, WOLF K, LUFT F. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens,* v. 14, p. 223–228, 1996.
14. RUILOPE LM, ALCAZAR JM, HERNANDEZ E, PRAGA M, LAHERA V, RODICIO JL. Long-term influences of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int*, v. 45(suppl 45), S171–S173, 1994.
15. GRECO BA, BREYER JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis*, v. 29, p. 167–187, 1997.
16. FINE MJ, KAPOORW, FALANGA V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* , v. 38, p. 769–784, 1987.
17. EPSTEIN M, SOWERS JR. *Diabetes mellitus* and hypertension. *Hypertension*, v. 19, p. 403–418, 1992.
18. The National High Blood Pressure Education Program Working Group (Chair, James R. Sowers). National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in Diabetes. *Hypertension,* v. 23, p. 145–158, 1994.
19. HASSLACHER C, RITZ E, WAHL P, MICHAEL C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II *Diabetes mellitus*. *Nephrol Dial Transplant,* v. 4, p. 859–863, 1989.
20. 1999 WORLD HEALTH ORGANIZATION–INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION GUIDELINES MANAGEMENT OF HYPERTENSION. *J Hypertens,* v. 11, p. 151–183, 1999.

08 - Fator de Risco.pm6 28 14/11/01, 10:24

Medida da pressão arterial no paciente obeso

Autores:

Dra. Angela Maria Geraldo Pierin
Professora Associada, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Dr. Décio Mion Jr.
Professor Livre Docente, Unidade de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Débora C. Alavarce
Enfermeira Monitora da Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas da FMUSP

Josiane C. Lima
Enfermeira Monitora da Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas da FMUSP

Introdução

A hipertensão arterial é caracterizada pela elevação da pressão arterial, apesar do conceito atual de síndrome plurimetabólica. Dentro deste novo contexto associam-se características de uma doença de múltiplos fatores etiológicos e mecanismos fisiopatológicos distintos, além da ausência de sinais e sintomas específicos. Apesar do avanço conceitual, a medida da pressão arterial ainda é o recurso mais utilizado para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial.

Endereço para correspondência:
Escola de Enfermagem da USP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419
05403-000 - São Paulo - SP
Tel/Fax: (0xx11) 3066-7564
E-mail: angela_pierin@hotmail.com
demionjr@originet.com.br

A hipertensão arterial representa, nas últimas décadas, um dos mais importantes problemas de saúde pública das sociedades ocidentais. Outro problema igualmente preocupante é a obesidade, que, por sua vez, associa-se freqüentemente à própria hipertensão arterial, dislipidemia e diabete[1].

O peso corpóreo mantém estreita relação com os valores da pressão arterial. Tem-se verificado que o aumento de peso, muitas vezes justifica a presença de hipertensão arterial. O estudo de Framingham[2] mostrou que em 61% das mulheres e 70% dos homens a história de hipertensão relacionava-se ao excesso de peso e que para um quilograma de aumento no peso corporal houve, em média, elevação de 1 mmHg na pressão sistólica. Portanto, nas pessoas obesas a avaliação da pressão arterial reveste-se de importância exemplar para o diagnóstico, o mais precoce possível, da hipertensão arterial.

A medida da pressão arterial

Medida direta da pressão arterial

A medida da pressão arterial pode ser realizada pelo método direto por meio da cateterização de uma artéria acoplada a um transdutor que registra a pressão continuamente. Este sistema – método de Oxford – apesar de permitir o registro exato da pressão intra-arterial, é pouco usado por ser complexo e não-isento de riscos para o paciente.

Medida indireta da pressão arterial

O método indireto de medida da pressão arterial pode ser realizado de maneira contínua, intermitente e casual com técnica auscultatória ou oscilométrica, descritos a seguir.[3]

Medida com técnica fotopletismográfica

O registro contínuo com técnica fotopletismográfica no dedo permite a medida da pressão arterial de maneira indireta,

09 - APA - Dr. Decio Mion Jr.pm6 29 14/11/01, 10:27

batimento a batimento, utilizando o princípio de Penãz por meio de equipamento denominado Finapres. Resumidamente: através de um manguito acoplado ao dedo do paciente, um feixe de luz infra-vermelha identifica o momento em que a pressão exercida pelo manguito comprime a artéria, impedindo a transmissão do pulso. Como a pressão transmural é igual à pressão intra-arterial menos a pressão exercida pelo manguito, quando a pressão transmural é zero, no instante em que não ocorre a transmissão do pulso, a pressão intra-arterial é igual a pressão exercida pelo manguito. Nesse momento, o transdutor do equipamento identifica a pressão do manguito, que é igual a pressão intra-arterial[4]. Atualmente, esta técnica está sendo utilizada em pacientes ambulatoriais, com um instrumento derivado do Finapres, denominado Portapres. Poncelet[5], realizou estudo com seis pacientes obesos (índice de massa corporal maior que 30), comparando as medidas simultâneas do Finapres com as medidas realizadas por método direto. Constatou que a correlação com pressão sistólica foi excelente, e com a pressão diastólica a correlação foi menor, porém mantida.

Medida intermitente da pressão arterial

A medida intermitente da pressão arterial, com técnica auscultatória ou oscilométrica, registrada no braço consiste na monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas (MAPA).

Medida casual da pressão arterial

A medida casual, com técnica auscultatória ou oscilométrica, registrada no braço, pode ser realizada com aparelhos automáticos, esfigmomanômetro aneróide ou de coluna de mercúrio. É a medida da pressão arterial mais realizada na prática clínica.

A medida da pressão é um procedimento simples, fácil de ser realizado; porém, está sujeito a erros que podem interferir na exatidão dos resultados. Recomendações de entidades internacionais como "American Heart Association e British Hypertension Society" e, em nosso meio, o Consenso Brasileiro para Tratamento da Hipertensão Arterial, estabelecem critérios a serem seguidos na medida da pressão arterial[6-8].

Para se evitarem erros na medida da pressão arterial alguns pontos devem ser observados, sejam ligados ao paciente, equipamento, local ou ambiente, técnica de medida e observador.

1. Paciente

Pelo menos 30 minutos antes da medida da pressão arterial deve-se evitar atividade física, alimentação, fumo, ingestão de bebida alcoólica ou café O paciente deve permanecer em repouso de 5 a 10 minutos após ter esvaziado a bexiga. Durante a realização do procedimento, o paciente não deve conversar, e o observador deve afastar dor, tensão e ansiedade.

Na medida da pressão arterial com o paciente na posição sentada, o tronco deve permanecer apoiado e relaxado no encosto da cadeira, e as pernas relaxadas e descruzadas. O braço em que o manguito será colocado deve estar ao nível do coração, livre de roupas; a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. A posição do braço ao nível do coração é obtida com o braço ao nível do 4º espaço intercostal, formando um ângulo de 30–45^0 em relação à linha axial do tórax. Na posição deitada, manter os braços ao longo do corpo, e aquele com manguito, ligeiramente abduzido; em pacientes com tórax extremamente desenvolvido utilizar coxins para garantir que o braço fique ao nível do coração.

2. Equipamento

O esfigmomanômetro aneróide e o de coluna de mercúrio ainda são os aparelhos mais utilizados para a medida da pressão arterial. Porém, para que a medida seja confiável, os manômetros devem estar devidamente calibrados, o que nem sempre acontece. Estudos têm mostrado condições de calibração inadequadas nesses equipamentos[9-11]. Em nosso meio[12], pesquisa realizada para avaliar as condições dos esfigmomanômetros mostrou que 60% dos aparelhos aneróides e 21% dos de coluna de mercúrio estavam descalibrados. A verificação da calibração deve ser realizada, pelo menos a cada seis meses.

O tamanho da bolsa de borracha inflável do manguito também pode ser fonte de erro na medida da pressão arterial. Assim, quando a bolsa inflável é estreita em relação à circunferência do braço do paciente a leitura da pressão pode ser falsamente elevada, conduzindo ao diagnóstico errôneo de hipertensão arterial. Por outro lado, quando a bolsa é larga, a leitura pode ser falsamente baixa, levando ao diagnóstico errôneo de normotensão. A relação recomendada entre a largura da bolsa e a circunferência do braço do paciente é de 0,4. Além de ser necessário que a largura da bolsa inflável corresponda a 40% da circunferência do braço, o seu comprimento deve atingir pelo menos 80% o braço, mantendo assim uma relação entre largura e comprimento de 1:2.

3. Ambiente

O ambiente onde se realiza a medida da pressão deve ser calmo e com temperatura agradável. O ambiente do consultório médico pode acarretar elevação da pressão arterial caracterizando a hipertensão do avental branco, hipertensão no consultório e normotensão pela MAPA ou medida residencial, ou efeito do avental branco que independe do diagnóstico de hipertensão ou normotensão.

4. Técnica de medida da pressão arterial

A não estimação do nível da pressão arterial sistólica pode impedir a identificação da presença do hiato auscultatório que pode estender-se por até 40 mmHg, levando à hipoestimação da sistólica ou à hiperestimação da diastólica. A inflação excessiva do manguito provoca dor e elevação da pressão arterial, e a deflação rápida faz com que haja diminuição da pressão arterial sistólica e aumento da pressão arterial diastólica. A compressão excessiva do estetoscópio

09 - APA - Dr. Decio Mion Jr.pm6 30 14/11/01, 10:27

pode deformar a artéria braquial e ocasionar alteração do som auscultado. Posicionamento incorreto do braço do paciente, que não ao nível do coração, manguito aplicado sobre roupas, mãos, equipamentos excessivamente frios e não centralização da bolsa de borracha sobre a artéria braquial podem também concorrer para erros na medida da pressão arterial.

5. Observador

O registro dos valores da pressão arterial com dígitos terminados em zero ou cinco é freqüente. O registro dos valores da pressão deve refletir precisamente a escala do manômetro, que possui números terminados pelos dígitos zero, dois, quatro, seis, e oito.

A posição incorreta dos olhos do observador em relação à escala do manômetro provoca erro de leitura. Os olhos devem estar posicionados ao nível do topo da coluna de mercúrio ou incidir diretamente sobre o mostrador do manômetro aneróide para permitir correlação exata entre o som auscultado e o valor correspondente na escala graduada.

A interação entre o observador e o paciente também pode ser fonte de erro. A simples presença do observador pode desencadear reação de alerta ocasionando elevação tensional, hipertensão do avental branco ou hipertensão de consultório.

A medida da pressão arterial no obeso

Nas pessoas obesas ou com bíceps hipertrofiado, o tamanho do manguito deve ser adequado à circunferência do braço para que haja compressão total da artéria na inflação. Bolsa de borracha estreita em relação ao braço, pela não-compressão adequada do vaso, pode falsamente elevar os valores da pressão arterial, ocasionando inclusive diagnóstico incorreto de hipertensão[13]. Guagnano et al.[14] salientam que, para o correto cálculo da prevalência da hipertensão em obesos, devem ser consideradas muitas variáveis, como sexo, idade, raça e principalmente a mensuração da pressão arterial, pois o uso de manguitos inadequados tem contribuído para hiperestimar esta prevalência. Corroborando este fato, o estudo de Hussain et al. – que enviaram questionários para médicos a fim de avaliar o uso de esfigmomanômetros na medida da pressão arterial – constatou que apenas 46% das respostas referiam o uso de manguitos de tamanhos adequados para pacientes obesos[15]. Em nosso meio, Holanda et al., analisando critérios empregados na medida da pressão arterial em artigos científicos de periódicos nacionais, encontraram que 64% destes artigos não mencionaram a dimensão da bolsa de borracha utilizada[16].

A "American Heart Association"[6] apresenta diferentes dimensões de manguito, de acordo com o tamanho do braço. Assim sendo, no adulto com circunferência de 27 a 34 cm indica-se o uso de manguito com bolsa de borracha com 13 cm de largura por 30 cm de comprimento; no adulto com circunferência entre 35 e 44 cm, bolsa de borracha com 16 cm de largura por 38 cm de comprimento; e para adulto com circunferência de braço de 45 a 52 cm, bolsa de borracha com 20 cm de largura por 42 cm de comprimento que é o manguito de coxa. (Quadro 1).

O III Consenso Brasileiro de Hipertensão[8] recomenda que na ausência de manguito de tamanho adequado à circunferência do braço, deve-se:

- corrigir a leitura obtida com o manguito padrão de acordo com tabelas próprias;

QUADRO 1

DIMENSÕES ACEITÁVEIS DA BOLSA DE BORRACHA PARA BRAÇOS DE DIFERENTES TAMANHOS (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1993*)

Circunferência do braço (cm)	Denominação do manguito	Largura do manguito (cm)	Comprimento do manguito (cm)
≤ 6	Recém-nascido	3	6
6–15	Criança	5	15
16–21	Infantil	8	21
22–26	Adulto pequeno	10	24
27–34	Adulto	13	30
35–44	Adulto grande	16	38
45–52	Coxa	20	42

** Perllof D. et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation. v. 88, p. 2460-2470, 1993.*

09 - APA - Dr. Decio Mion Jr.pm6 31 14/11/01, 10:27

- utilizar fita de correção aplicada no manguito; ou
- colocar o manguito no antebraço e auscultar a artéria radial, sendo esta a menos indicada.

Medida da pressão arterial no braço e antebraço em pacientes obesos

Considerando esta última recomendação, realizou-se estudo[17] que teve como objetivos:

- comparar os valores da medida da pressão arterial pelo método oscilométrico no braço com manguito adequado, e no antebraço com manguito padrão;
- avaliar a possibilidade de se determinar valores de correção para as medidas de pressão arterial realizadas no antebraço.

A população constituiu-se de 129 pacientes (45 ± 14 anos, 116 mulheres) em acompanhamento na Liga de Obesidade e Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Os pacientes apresentaram Índice de Massa Corpórea de 40 ± 7, circunferência de braço de 39 ± 4 cm e circunferência de antebraço de 29 ± 2 cm.

As medidas foram realizadas com paciente em decúbito dorsal horizontal utilizando duas técnicas:

- no braço com manguito adequado (15 x 34 ou 18 x 37 cm);
- antebraço com manguito padrão (12 x 23cm), com método oscilométrico utilizando-se aparelho automático (Dixtal DX 2710) realizando-se três medidas com intervalo de dois minutos entre cada medida. Foi realizada também medida pelo método de Fotopletismografia (Finapres) em 30 pacientes. Para tanto, o paciente ficou conectado ao aparelho através do manguito de dedo colocado na mão não-dominante e permaneceu em repouso, em decúbito dorsal com o braço na altura do coração. Após a estabilização dos sinais, o equipamento foi acionado por dois minutos.

Os valores de correção foram obtidos através do Teste de Regressão Linear, tendo como matriz fixa os valores de pressão arterial no braço com manguito adequado e como matriz variável os valores de pressão arterial do antebraço.

Os resultados mostram que (média + desvio padrão):

- os valores obtidos com o Finapres nos 30 pacientes (123 ± 19 / 68 ± 10 mmHg) foram sigifcativamente ($p < 0,05$) mais baixos quando comparados à medida realizada no braço (124 ± 22 / 73 ± 13 mmHg) e antebraço (135 ± 19 / 79 ± 14 mmHg) (figura 1);
- a pressão arterial no braço com manguito adequado (124 ± 21 / 73 ± 13) foi significativamente mais baixa ($p < 0,05$) que a medida realizada no antebraço com manguito padrão (136 ± 19 / 82 ±13 mmHg) (figura 2);
- as médias das diferenças entre a medida do braço e antebraço foram 12 ± 10 mmHg para pressão sistólica e 9 ± 9 mmHg para a pressão diastólica;
- foi possível determinar valores de correção para a medida da pressão arterial realizada no antebraço para pa-

FIGURA 1

MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL PELO MÉTODO DE FOTOPLETISMOGRAFIA *VS.* MEDIDA NO BRAÇO E ANTEBRAÇO (n = 30)

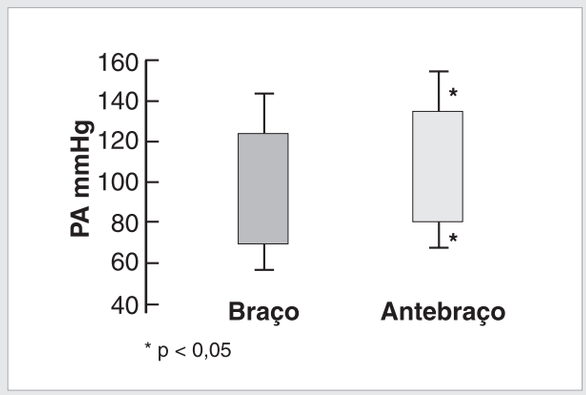
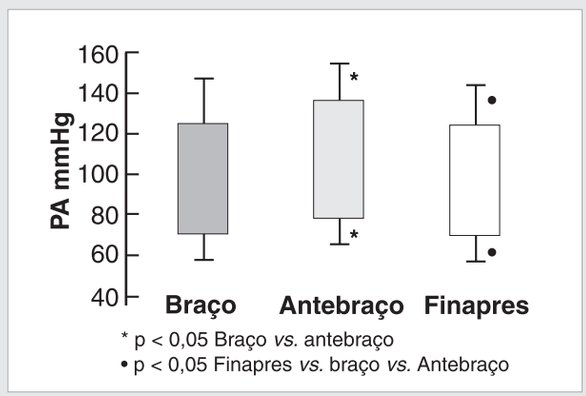


FIGURA 2

MEDIDA DA PRESSÃO NO BRAÇO COM MANGUITO ADEQUADO *VS.* MEDIDA NO ANTEBRAÇO (n = 129)



09 - APA - Dr. Decio Mion Jr.pm6 32 14/11/01, 10:27

FIGURA 3

AJUSTE DO TRICUFF NO BRAÇO DO PACIENTE

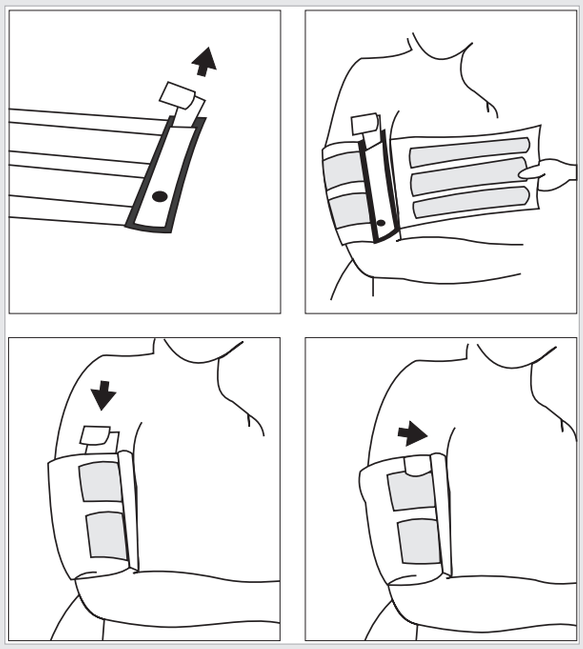
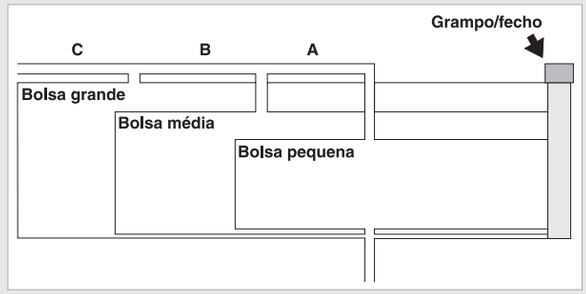


FIGURA 4

APRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS BOLSAS DO TRICUFF



cientes que possuíam circunferência de braço de até 44 cm. A equação de correção para pressão sistólica pode ser expressada da seguinte forma:

Pressão Sistólica = 33,2 + 0,68 x pressão sistólica do antebraço.

Pressão diastólica = 25,2 + 0,59 x pressão diastólica do antebraço.

Os dados do presente estudo indicaram que a medida da pressão arterial no antebraço hiperestimou os valores quando comparados com os valores fornecidos pelo Finapres e com as medidas no braço, e que a correção destes valores é possível e necessária.

Medida da pressão arterial no braço com Tricuff

O Tricuff é a combinação de três bolsas de borracha de tamanhos diferentes (9 x 26, 12 x 37 e 15 x 46 cm) dentro de um único manguito. As bolsas estão dispostas uma acima da outra e interligadas por tubos (figuras 3 e 4). A escolha da bolsa se dá de maneira automática, através de "grampo" que oclui o tubo de interligação quando o manguito é ajustado ao braço do paciente e apenas uma bolsa é inflada[18]. O tamanho das bolsas de borracha corresponde a 40% da circunferência do braço e se divide da seguinte maneira:

- bolsa de 9 cm de largura por 26 cm de cumprimento – para circunferências de braços de 15 a 21 cm;
- bolsa de 12 cm de largura por 37 cm de cumprimento para circunferências de braços de 22 a 31 cm;
- bolsa de 15 cm de largura por 46 cm de comprimento para circunferências braços de 32 a 44 cm. Este equipamento se aplica somente para pessoas com circunferência de braço de até 44cm.

Brown et al.[19] comparam o uso do Tricuff com manguitos de tamanhos padrão e dimensão maior, específico para obesos, numa população de 51 gestantes, 12 com circunferência de braço maior ou igual a 34 cm. Os resultados mostraram que o Tricuff hiperestimou de modo significativo ($p < 0,05$) a pressão sistólica e diastólica (fase IV) em média de 2 mmHg quando comparado ao manguito padrão, porém não houve diferenças na comparação com o manguito mais largo. Os autores concluem indicando o uso do Tricuff em gestantes obesas.

Nesta mesma linha, Stolt et al.[20] também compararam medidas com o uso do Tricuff, de manguito de dimensão 12 x 35 cm, com a medida direta por punção intra-arterial em 20 pacientes obesos (IMC 37 ± 8 Kg/m^2) com circunferência de braço de 37 ± 4 cm. Os resultados demonstram que tanto o Tricuff quanto o outro manguito (6 mmHg e 13 mmHg, respectivamente, $p < 0,05$) hiperestimam a pressão diastólica quando comparados à medida intra-arterial, porém este erro foi significativamente menor ($p < 0,05$) quando se utilizou o Tricuff.

O Tricuff poderia ser uma alternativa para a medida da pressão arterial em pacientes obesos, porém este equipamento não se encontra disponível para compra no mercado nacional.

09 - APA - Dr. Decio Mion Jr.pm6 33 14/11/01, 10:27

Referências bibliográficas

1. FAGUNDES VGA, BARROSO SG, FRANCISCHETTI EA. Hipertensão e obesidade. *Hipertensão*, v. 1, p. 61–72, 1998.
2. HUBERT HB, FEINLEIB M, MCNAMARA PT, CASTEL WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular desease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation*, v. 67, p. 968–977,1983.
3. PIERIN AMG, GOMES MAM, VEIGA EV, NOGUEIRA MS, NOBRE F. Medida da pressão arterial no consultório e auto-medida da pressão: técnicas e equipamentos. In: MION Jr. D, NOBRE F. Medida da pressão arterial: da teoria à prática. 1.ed. São Paulo: *LEMOS*, p. 35–65, 1997.
4. WOLFGANG A, MEYER-SABELLEK. Non invasive ambulatory blood pressure measurement. In O'BRIEN E, O'MALLEY K. Blood pressure measurement, v. 14, cap.11, p.185–217, 1991.
5. PONCELET P, DURAND P, LECHANTRE R, MOUNIER-VEHIER C, FOUQUOIRE B, PETETIN N, CARRE A. Measurement of the blood pressure in obese patients: reliability and value of finger measurement. *Arch Mal Coeur Vaiss*, v. 85, p. 1165–1168, 1992.
6. PERLOFF D, GRIM C, FLACK J, FROLICH ED, HILL M, MC DONALD M, MORGENSTERN BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation,* v. 88, p. 2460–2470, 1993.
7. PETRIE JC, O'BRIEN ET, LITLLER WA, SWIET M. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J.* v. 293, p. 611–615, 1986.
8. Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial. - III C. B. H. A. BG Cultural. São Paulo,1998.
9. BAILEY RH, KNAUS VL, BAUER JH. Aneroid Sphygmomanometers: An assessment of accuracy at a University Hospital and Clinics. *Arch Intern Med,* v. 151, p. 1409–1412, 1991.
10. BURKE M, TOWERS HM, O'MALLEY K, FITZGERALD DJ, O'BRIEN ET. Sphygmomanometers in hospital and family practice: problems and recommendations. *Br Med J,* v. 285, p. 469–471, 1982.
11. CONCEIÇÃO S, WARD MK, KERR DNS. Defects in sphygmomanometers: an important source of error in blood pressure recording. *Br Med J*, v. 1, p. 886–888, 1976.
12. PIERIN AMG, MION JR D. How accurate are sphygmomanometers? *J of Human Hypertension*, p. 1245–1248, 1998.
13. PIERIN AMG, KOCH VH, LUDERS C, MION JR D. Medida da pressão arterial em gestantes, crianças, idosos e obesos. In: MION JR D, NOBRE F. Medida da Pressão Arterial: da teoria à prática. São Paulo: *LEMOS*, 1998. cap. 4, p. 65–87.
14. GUAGNANO MT, MURRI R, MARCHIONE L, MERLITTI D, PALITTI VP, SENSI S. Qual e la reale prevalenza dell'ipertensione nell'obesita? / What is the real prevalence of hypertension in obesity? (editorial). *Rec Prog Med,* v. 86, p. 306–311, 1995.
15. HUSSAIN A; COX JG. An audit of the use of sphygmomanometers. *Br J Clin Pract*, v. 50, p. 136–137, 1996.
16. HOLANDA HEM, MION JR D, PIERIN AMG. Medida da pressão arterial: critérios empregados em artigos científicos de periódicos brasileiros. *Arq Bras Cardiol,* v. 68, p. 433–436, 1997.
17. PIERIN A, ALAVARCE D, LIMA J, FUKUSHIMA J, HALPERN A, MION JR D. A medida da pressão arterial no antebraço hiperestima a medida da pressão no braço em pacientes obesos. (mimeografado)
18. RASTAM L, SJONELL G. A new device for measuring blood pressure in adults. *LANCET*, v. 337, p. 249–250, 1991.
19. BROWN MA, BUDDLE ML, WHITWORTH JA. Measurement of blood pressure during pregnancy: evaluation of the 'TriCUFF' Aust N Z J Obstet Gynaecol, v. 33, p.48–50, 1993.
20. STOLT M, SJONELL G, ASTROM H, ROSSNER S, HANSSON L Improved accuracy of indirect blood pressure measurement in patients with obese arms. *Am J Hypertens*, v. 6, p. 66–71, 1993.

09 - APA - Dr. Decio Mion Jr.pm6 34 14/11/01, 10:27

Estratégias terapêuticas para hipertensão com lesão renal

Autor:

Dr. Roberto Franco
Nefrologista – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – SP

Para entendimento da ação dos anti-hipertensivos como auxiliares indispensáveis de proteção renal é necessário o conhecimento sumário da fisiologia normal e alterada em nível glomerular[1]. Sob condições normais, a resistência (R) das arteríolas aferentes (R_A) e eferentes (R_E) respondem quase instantaneamente a mudanças da pressão sistêmica de modo que a pressão intraglomerular (P_{CG}), importante para que haja filtração glomerular (FG), permanece relativamente constante dentro de uma faixa ampla de pressão de perfusão. Esta propriedade da circulação renal é chamada de auto-regulação. Em geral, aumentos ou reduções da pressão arterial causam alterações de mesmo sentido sobre a P_{CG}. Variações na resistência da arteríola aferente têm efeito inverso: aumento da R_A é acompanhado de declínio acentuado ao longo dos vasos pré-glomerulares e redução da P_{CG}. Contrariamente, a P_{CG} não diminui ou até aumenta em resposta aos aumentos da R_E porque a elevação da resistência ao fluxo mantém a P_{CG} mesmo em condições em que ele esteja reduzido.

A situação passa a ser alterada na evolução da hipertensão primária, diabete melito ou doença parenquimatosa renal – associada ou não a níveis pressóricos elevados – quando ocorre uma redução inicial do número de néfrons, que progressivamente irão danificar os remanescentes em razão da sobrecarga de fluxo e aumento da P_{CG}. Essas adaptações levam à quebra parcial da capacidade de auto-regulação renal[2]. A conseqüência imediata da hipertensão intraglomerular é o aumento do tráfego de proteínas pela membrana basal glomerular, que, nas formas mais precoces, por exemplo, diabete, manifestam-se clinicamente como microalbuminúria e mais tardiamente como proteinúria franca, positivando o dipstik. Embora essas alterações não sejam necessariamente acompanhadas de elevações dos níveis de creatinina plasmática e apenas detectadas por mensurações da filtração glomerular (*clearance*), são consideradas marcas indiscutíveis de lesão renal.

No passado, o grau de proteinúria, indicador de anormalidade primária da permeabilidade glomerular, era considerado pelos nefrologistas simples marca da severidade da lesão renal. Estudos atuais mostram que a proteína filtrada pelo capilar glomerular apresenta toxicidade renal intrínseca e contribui como fator de risco independente para progressão da doença renal[3]. Outro fator associado, que pode ser causa ou agravante da proteinúria, é a formação local de angiotensina II (AII), possivelmente gerada em quantidade excessiva em resposta à lesão hemodinâmica do endotélio, que aumenta o tamanho dos poros da membrana basal glomerular[4]. A AII pode também aumentar a P_{CG} e desencadear mecanismos inflamatórios e fatores de crescimento que resultarão em deposição de matriz mesangial e esclerose glomerular[5].

Fazendo parte do processo adaptativo à hipertensão glomerular, pode ocorrer aumento compensatório do glomérulo. A hipertrofia glomerular conseqüente, não somente resultante do aumento de P_{CG}, mas também da estimulação de fatores de crescimento, é mais um fator alterado que irá contribuir para lesão do glomérulo por aumentar o estresse sobre sua parede[6].

Para muitos pacientes hipertensos com lesão renal, como, por exemplo, diabete ou nefrosclerose hipertensiva, ainda não é possível um tratamento efetivo ou preventivo. A atenção do médico somente é despertada muito tarde, restando o direcio-

Endereço para correspondência:
Centro de Hipertensão Arterial
Departamento de Clínica Médica - FMB
UNESP - Botucatu - SP
18618-970 - Caixa Postal 584
Telefax: (0xx14) 821-3116
E-mail: rjfranco@fmb.unesp.br

10 - Terapêutica - Roberto Franco.pm6 35 14/11/01, 10:24

namento dos esforços para a prevenção secundária a fim de retardar a progressão da lesão renal. Do que foi exposto acima, é razoável considerar-se que a atuação no sentido de reduzir-se a excreção de proteínas pelo rim, pelo controle pressórico eficaz ou drogas anti-hipertensivas mais específicas, são maneiras de se diminuir a P_{CG} e assim modificar o curso da progressão da lesão renal.

Controle eficaz da pressão arterial

O primeiro estudo que demonstrou o benefício da redução da pressão arterial em retardar a evolução para insuficiência renal foi publicado por Mogensen[7] em 1976. Nos cinco pacientes portadores de diabete tipo 2 e nefropatia, o uso de tiazídico e betabloqueador diminuiu a albuminúria e a velocidade de queda da FG pela metade (1,3 para 0,5 ml/min/mês). O estudo multicêntrico MDRD[8] foi o mais contundente na afirmação de que a velocidade de progressão e a eficácia do tratamento anti-hipertensivo estão relacionados à proteinúria inicial, que, por sua vez, reflete a severidade da lesão glomerular. Compararam-se dois grupos de pacientes quanto à pressão-alvo a ser obtida durante três anos, sendo que um deles teve controle pressórico usual (130/80 mmHg) e outro, mais agressivo (125/75 mmHg). Os resultados nos pacientes com FG inicial reduzida em dois terços (40ml/min) podem ser sumarizados:

1. A evolução da redução da FG foi menor nos pacientes com proteinúria inicial menor que 1g/dia, sem haver benefício através do controle pressórico agressivo.

2. Pacientes com proteinúria inicial entre 1-3g/dia tiveram progressão da doença mais rápida que a anterior e benefício modesto na redução mais acentuada da PA.

3. Pacientes com mais de 3g/dia de proteinúria tiveram a maior velocidade de progressão e benefício substancial na velocidade de declínio com controle pressórico agressivo.

4. O controle pressórico agressivo é particularmente importante nos pacientes de raça negra. Embora metade dos pacientes tivessem usado inibidores da enzima conversora (IECA) o estudo não foi dirigido para esta finalidade.

Anti-hipertensivos específicos e progressão da lesão renal

Inibidores da ECA

Na evolução do conhecimento do papel dos anti-hipertensivos sobre a lesão renal, várias etapas foram vencidas. Na nefropatia diabética[9,10] foi demonstrada maior eficácia dos IECA na redução da excreção protéica, evolução da microalbuminúria para proteinúria (dipstik-positivo) e diminuição da velocidade de queda da filtração glomerular. Inclusive, estes benefícios podem ser estendidos a pacientes diabéticos normotensos. Sobre pacientes portadores de hipertensão arterial e comprometimento renal de origem não-diabética, a literatura é mais escassa, mas dois estudos merecem destaque com emprego dos IECA. Maschio[11] et al. mostraram benefício evidente em pacientes portadores de doença glomerular crônica e nefropatia diabética, embora no grupo tratado com IECA houvesse queda mais acentuada da PA comparada ao placebo. O estudo REIN[12] utilizou somente pacientes com nefropatia crônica de origem não-diabética, comparando IECA com placebo, mas ambos os grupos mantiveram tratamento anti-hipertensivo eficaz objetivando atingir pressão diastólica-alvo menor que 90 mmHg. O estudo no grupo com proteinúria inicial acima de 3g/dia foi interrompido precocemente em razão do benefício evidente do IECA, que também pode ser constatado nos pacientes com excreção entre 1,5-3g/dia. Do mesmo modo que no MDRD[8], houve maior benefício nos indivíduos com proteinúria mais proeminente e, semelhante ao estudo de Maschio[11] et al., portadores de rim policístico e nefropatia intersticial não obtiveram vantagens.

A preocupação de que os IECA induzindo redução da P_{CG} poderiam agravar a função renal não foi considerada problema desde que seja evitada queda excessiva da PA e que o paciente não esteja hipovolêmico, com uso de diurético, quando o IECA for introduzido. Entretanto, o efeito antiproteinúrico é mais acentuado nos pacientes em regime de dieta hipossódica ou com diuréticos, em razão da depleção de volume aumentar a dependência da microcirculação renal à AII. O mecanismo de nefroproteção dos IECA[1], além da redução da PA, seria pela vasodilatação preferencial da arteríola eferente, resultando em queda da P_{CG}, propriedade em parte atribuída ao acúmulo de bradicinina; efeito sobre a proteinúria aumentando a seletividade da membrana basal glomerular pela redução da dimensão dos poros e por outros, como inibição de fatores de crescimento, mediadores de fibrose e da disfunção endotelial. Para pequenas reduções da pressão arterial, os IECA são superiores aos outros anti-hipertensivos quanto à redução da proteinúria e velocidade de progressão da nefropatia, como nos normotensos e hipertensos leves. Maiores reduções na pressão arterial nivelam o benefício para os anti-hipertensivos de modo geral, independentemente da classe.

Antagonistas de canais de cálcio

Antagonistas de canais de cálcio diidropiridínicos de curta ação, como nifedipina e nitrendipina, têm efeito variável sobre a proteinúria, podendo haver aumento, neutralidade ou diminuição na excreção[10]. Causam preferencialmente dilatação da arteríola aferente, permitindo maior transmissão da pressão arterial aórtica para o glomérulo. Portanto, a redução da PA pode

10 - Terapêutica - Roberto Franco.pm6 36 14/11/01, 10:24

não produzir o mesmo efeito sobre a P_{CG}, apesar de limitar o efeito antiproteinúrico. Os antagonistas de cálcio diidropiridínicos de longa ação podem ter efeito similar aos IECA sobre a proteinúria. Os de outro grupo, tais como verapamil e diltiazem, são equiparados aos IECA inclusive no efeito de nefroproteção, ao menos sobre a nefropatia diabética[10]. A associação IECA e não-diidropiridínicos (verapamil, diltiazem) tem mais poder antiproteinúrico que o aumento da dose de cada um deles em monoterapia[13]. A proteção renal dos antagonistas de cálcio é conferida em parte à sua ação de impedir a hipertrofia glomerular[1].

Antagonistas de receptores de AII

Os antagonistas da AII têm efeito antiproteinúrico semelhante aos IECA, restando dúvidas, até o momento, quanto ao seu efeito nefroprotetor em humanos, devido à carência de provas definitivas em trabalhos de grande casuística. Estudos em animais indicam que essas drogas previnem efetivamente a progressão da lesão renal[14]. Brevemente esta questão poderá ser respondida, pois pacientes com e sem hipertensão e portadores de nefropatia diabética estão sendo submetidos a protocolos independentes envolvendo losartan (RENAAL), irbesartan (IDNT) e valsartan (ABCD-2 V) e comparados ao tratamento convencional para verificar se o efeito de nefroproteção é semelhante aos IECA. Resultados preliminares são favoráveis a essas drogas, e, se o aparecimento de tosse for fator limitante ao uso dos IECA, a substituição por antagonistas da AII parece ser uma conduta correta[15].

RECOMENDAÇÃO[16]

Tratamento da hipertensão em paciente com lesão renal é indicação compulsória. Embora os dados de literatura não sejam uniformes, é orientação correta iniciar-se com inibidor da ECA ou possivelmente diltiazem ou verapamil. A combinação de ambos permite a proteção através de mecanismos diferentes.

A associação de diuréticos aos IECA é freqüentemente necessária caso haja insuficiência renal crônica, uma vez que a hipervolemia, nesta condição, é fator determinante da hipertensão. Além disso, o diurético potencializa o efeito antiproteinúrico dos IECA.

ALVO DO TRATAMENTO

No hipertenso com lesão renal, a redução da pressão arterial e/ou o efeito antiproteinúrico são as duas medidas indiretas, avaliadas até o momento, com as quais é possível a redução da pressão intraglomerular. Portanto, a pressão-alvo a ser obtida seria 130/80 mmHg para paciente com proteinúria abaixo de 1g/dia e 125/75 mmHg para valores acima. O grau de controle pressórico em geral pode ser seguramente obtido com as possíveis combinações entre inibidor da ECA, antagonista de cálcio, diurético e antagonista da AII. No tratamento anti-hipertensivo, o efeito antiproteinúrico ideal ainda é incógnito. Recomenda-se diminuição de pelo menos 40% do valor inicial desde que a resposta positiva pareça estar correlacionada com a redução da pressão intraglomerular. Não se sabe se o tratamento anti-hipertensivo mais agressivo deve ser utilizado em normotensos nos quais o efeito antiproteinúrico não tenha sido adequado.

Referências bibliográficas

1. WEIR MR, DWORKIN LD. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection: how low should you go and with which therapy? *Am J Kidney Dis*, v. 32, p. 1–22, 1998.
2. BRENNER BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, v. 23, p. 647–655, 1983.
3. REMUZZI G, RUGGENENTI P, BENIGNI A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int*, v. 51, p. 2–15, 1997.
4. LEE LK, MEYER TW, POLLOCK AS, LOVETT DH. Endothelial cell injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest*, v. 96, p. 953–964, 1995.
5. ICHIKAWA I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int*, v. 50, p. 684–692, 1996.
6. BEDOGNA V, VALVO E, CASAGRANDE P, BRAGGIO P, FONTANAROSA C, DEL SANTO F, ALBERTI D, MASCHIO G. Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int*, v. 38, p. 101–107, 1990.
7. MOGENSEN CE. Progression of nephropathy in long-term diabetes with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest*, v. 36, p. 383–388, 1976.

10 - Terapêutica - Roberto Franco.pm6 37 14/11/01, 10:24

8. PETERSON JC, ADLER S, BURKART J, GREENE T, HEBERT LA, HUNSIKER LG, KING AJ, KLAHR S, MASSRY SG, SEIFTER JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med*, v. 123, p. 754–762, 1995.
9. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group *N Engl J Med*, v. 329, p. 1456–1462, 1993.
10. GANSEVOORT RT, SLUITER WJ, HEMMELDER MH, de ZEEUW D, de JONG PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant,* v. 10, p. 1963–1974, 1995.
11. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G, LOCATELLI F, MANN JFE, MOTOLESE M, PONTICELLI C, RITZ C, ZUCCHELLI P and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insuficiency Group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med*, v. 334, p. 939–945, 1996.
12. THE GISEN GROUP. Randomized placebo-controled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, v. 349, p. 1857–1863, 1997.
13. STEFANSKI A, AMANN K, RITZ E. To prevent progression: ACE inhibitors, calcium antagonists or both. *Nephrol Dial Transplant*, v. 10, p. 151–153, 1995.
14. WAGNER J, DRAB M, BOHLENDER J, AMANN K, WIENEN W, GANTEN D. Effects of AT_1 receptor blockade on blood pressure and the renin angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain. *Clin Exp Hypertens*, v. 20, p. 205–211, 1998.
15. MANN, JFE. Valsartan and the kidney: present and future. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 33 (suppl. 1), p. 537–540, 1999.
16. 1999 WORLD HEALTH ORGANIZATION - INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION *J Hypertens*, v. 17, p. 151–183, 1999.

10 - Terapêutica - Roberto Franco.pm6 38 14/11/01, 10:24

Epidemiologia Molecular II

O Projeto Genoma Humano e suas Implicações Médicas

Autores:

Dr. Alexandre C. Pereira
Pesquisador do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, InCor HC-FMUSP

Dr. Agostinho Tavares
Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia, UNIFESP/EPM

Dr. José Eduardo Krieger*
Professor Livre-Docente da FMUSP
Departamento de Clínica Médica
Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, InCor HC-FMUSP

"Costumávamos pensar que nosso destino estava escrito nas estrelas. Hoje sabemos que, em grande parte, ele está em nossos genes."

James Watson, *Time*, 20 de março de 1989

***Endereço para correspondência:**
Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular
Instituto do Coração HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 - São Paulo - SP
Tel.: (0--11) 3069-5069 - Fax: (0--11) 3069-5022
E-mail: krieger@incor.usp.br

Dentro de cada célula do corpo humano existe a informação necessária para a construção de um novo ser vivo. Ao conjunto dessa informação, existente na forma de bilhões de bases nitrogenadas presentes no núcleo das células e denominadas DNA, damos o nome de **genoma**.

O conhecimento do processo através do qual ocorre a transmissão dos caracteres hereditários em seres vivos já foi alvo de reflexões desde os mais antigos relatos da história humana. Contudo, a descoberta da forma como ocorre esta transmissão, via ácido desoxirribonucléico (DNA), aconteceu apenas no século atual.

Após a descrição das leis de Mendel, a elucidação da molécula do DNA e dos mecanismos pelos quais se dá o processo de recombinação gênica e de transmissão dos caracteres hereditários, estamos novamente prestes a estabelecer um outro marco na ciência moderna: a elucidação do código genético humano.

Tido anteriormente como produto da mente de escritores de ficção científica, o seqüenciamento do genoma humano tornou-se realidade graças à revolução tecnológica e ao esforço conjunto da comunidade científica mundial para a concepção e realização do Projeto Genoma Humano. Suas implica-

11 - BM - Epide Molecular II.pm6 39 14/11/01, 10:25

ções são muitas e vastas, não apenas no que se refere às ciências, mas também em relação à nossa vida cotidiana. Em medicina, por exemplo, aplicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas passarão a utilizar as informações geradas a partir deste conhecimento e cada vez mais farão parte dos algoritmos de conduta de médicos e provedores de saúde.

Projeto Genoma Humano: definição e metas

> *"Como todos os homens da Biblioteca,*
> *viajei na minha juventude;*
> *peregrinei em busca de um livro,*
> *talvez o catálogo dos catálogos (...)"*
>
> Jorge Luis Borges, *A Biblioteca de Babel*,
> Ficções, 1956

Em meados da década de 80, com a clonagem dos primeiros genes humanos, doenças potencialmente fatais, como a hipercolesterolemia familiar e algumas neoplasias, tiveram seus mecanismos moleculares finalmente elucidados. Surgia então um novo paradigma: a identificação de genes causadores de doenças poderia levar a novas modalidades terapêuticas e de cura. Dessa forma, em 1986, foram dados os primeiros passos do **Projeto Genoma Humano**, iniciando o seqüenciamento ordenado do código genético humano.

Concebido inicialmente como um projeto multiinstitucional norte-americano, o Projeto Genoma Humano tomou a forma de um grande esforço internacional, graças ao seu apelo científico e ao grande valor das informações que poderia gerar.

Seus principais objetivos:

- seqüenciamento dos 3 bilhões de bases nucleotídicas presentes no genoma humano,
- desenvolvimento de novas tecnologias de automação e análise de dados,
- estudo das implicações éticas e sociais que ocorrerão a partir dessa nova realidade.

Do projeto à prática: problemas e perspectivas nas aplicações do genoma em Medicina

Com término previsto para o início da próxima década, as implicações do Projeto Genoma Humano já podem ser experimentadas em nosso dia-a-dia.

- quantas não são as novas manchetes descrevendo a descoberta do novo gene causador da hipertensão, do diabete, da obesidade e, até mesmo, de algumas formas ou padrões de comportamento?
- Quantas não são as indagações de pacientes interessados em novas opções terapêuticas fundamentadas em bases moleculares, desenvolvidas graças a informações obtidas do conhecimento de nossa constituição genética?
- Entretanto, como realizar a transição entre as descobertas no laboratório para o cotidiano da prática clínica?
- E ainda: para quê o clínico necessita desse conhecimento em sua prática diária?

As respostas a tais indagações são objetivas: em primeiro lugar, porque essas informações já estão mudando a prática médica. Até agora as maiores mudanças foram observadas na área diagnóstica. Um número cada vez maior de pacientes está ciente de que sua carga genética pode colocá-lo, ou não, em risco de desenvolver doenças de indiscutível gravidade, como câncer, doenças neurodegenerativas e enfermidades cardiovasculares.

Do ponto de vista puramente técnico, a identificação dos genes ou marcadores moleculares de risco já tornou-se possível.

Graças ao Projeto Genoma, o desenvolvimento de seqüenciadores automatizados e de identificação molecular baseados em "chips" (sistemas de identificação de milhares de nucleotídeos ao mesmo tempo) já estão à disposição para a análise de uma série de *loci* (regiões do genoma), como, por exemplo, os genes de suscetibilidade ao câncer de mama BRCA1 e BRCA2, ou para a análise do gene supressor de tumor *p53*.

Outro exemplo é a utilização de seqüenciamento automatizado na análise do genoma do HIV, com especial ênfase em mutações que dão a esse patógeno várias formas de resistência às drogas anti-retrovirais hoje utilizadas. Esse tipo de análise pode ser utilizado atualmente para a elaboração de regimes terapêuticos otimizados em pacientes recentemente diagnosticados ou mesmo durante sua evolução.

O uso de variáveis genéticas associadas a variáveis clínicas também já começa a modificar muitos dos algoritmos de

11 - BM - Epide Molecular II.pm6 40 14/11/01, 10:25

diagnóstico e tratamento: a procura por uma mutação no gene HFE já está incorporada ao algoritmo diagnóstico de hemocromatose hereditária; da mesma forma, já existem propostas para que pacientes com um episódio de tromboembolismo pulmonar e portadores em seu genoma de duas importantes mutações para proteínas relacionadas à coagulação (fator V de Leiden e mutação no gene da protrombina) recebam anticoagulação permanente.

Em segundo lugar, porque em muitas situações a facilidade e disponibilidade de testes preditivos podem encerrar certos dilemas éticos. Suponha-se que uma mulher seja diagnosticada como portadora de mutação que aumente em muitas vezes seu risco para doença coronária. Essa paciente também tem filhos, irmãos e sobrinhos. Você os aconselharia a se submeterem a testes? Tais pessoas podem ser radicalmente contrárias à realização do teste. Mesmo se o teste não for realizado, suas vidas podem, em certo sentido, ser afetadas apenas pelo fato de saberem que *podem* estar em risco. Além disso, que conduta tomar quanto a opções terapêuticas que não se mostrem totalmente benéficas em face de casos com teste "positivo"? Deve este tipo de informação ser disponibilizada a empresas seguradoras ou empregadoras nas quais tais pessoas trabalham?

Como se observa, são questões com muitas e diferentes facetas a serem consideradas. Por isso, os médicos em geral devem entender a base molecular dos testes que solicitam e conhecer o significado clínico dos possíveis resultados que podem receber.

Conclusões

Assim como não podemos recriar um organismo apenas pela posse de seu código genético (não importa quão poderoso seja o computador que utilizemos), também não se deve acreditar que, de posse do genoma de determinada pessoa, possamos prever quais serão suas características pessoais, seus hábitos, "hobbies" ou comportamentos sociais. Ainda assim, podemos vislumbrar, em futuro não muito distante, a utilização desse conhecimento na tentativa de delinear tendências, as quais, num ambiente propício, poderão se realizar plenamente. O risco do desenvolvimento de doenças como a hipertensão arterial sistêmica, doença coronária, obesidade ou diabete poderá, assim, ser "calculado" com base em informações genéticas e no estilo de vida da pessoa.

Essa proposição, no entanto, não deve ser entendida como uma afirmação determinista. A constatação do risco de uma patologia não é apenas a determinação de um programa interno (genético). Aqui o exterior (leia-se ambiental) também deve ser levado em consideração.

A união entre a epidemiologia e a genética irá fornecer oportunidades únicas de prevenção e tratamentos mais específicos.

Nosso destino não será certamente definido apenas porque conhecemos nosso genoma. Entretanto, com esse conhecimento poderemos controlar condições de forma vantajosa para cada indivíduo e decidir até certo ponto que destino queremos ter! Conclui-se, portanto, que, novamente, o céu é o limite...

11 - BM - Epide Molecular II.pm6 41 14/11/01, 10:25

AGENDA

12 a 15/03
49th ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
Anaheim, CA - EUA
Tel.: (00--) 1 301 897-5400
Fax: (00--) 1 301 897-9745

23 a 25/03
XXVII CONGRESSO NACIONAL DE CIRURGIA CARDÍACA
Hotel Intercontinental
Rio de Janeiro - RJ
Telefax: (0--21) 266-2103
E-mail: juarez@jz.com.br

05 a 08/04
XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA
Campos do Jordão - SP
Telefax: (0--11) 829-5034
E-mail: sbhci@sbhci.com.br

26/04
DIA NACIONAL DE PREVENÇÃO E COMBATE À HIPERTENSÃO
São Paulo - SP
Tel.: (0--11) 284-0215
Fax: (0--11) 289-3279
E-mail: sbh@uol.com.br

26 a 29/04
XII CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOCARDIOGRAFIA
Recife - PE
Tel.: (0--81) 421-1000
Fax: (0--81) 421-3768
E-mail: rpereira@cardiol.br

30/07 a 02/08
LV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
RioCentro - Centro Internacional RioTur S.A.
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (0--21) 537-8488
Fax: (0--21) 286-9239/9128
E-mail: sbceventos@cardiol.br
Site: www.cardiol.br

17 a 19/08
IX CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO
Salvador - BA
Tel.: (0--71) 336-5644 - Fax: (0--71) 336-5633
E-mail: interlink@e-net.com.br

20 a 24/08
18th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION
Chicago, IL - EUA
Tel.: (00--) 1 202 973-8688
Fax: (00--) 1 202 331-0111
E-mail: ISH2000@courtesyassoc.com

13 a 16/09
V CONGRESSO INTERNACIONAL DE CARDIOLOGIA
Salvador - BA
Tel.: (0--71) 245-6320

24 a 27/09
XX CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA
X CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM NEFROLOGIA
Centro de Convenções - Natal - RN
Tel.: (0--71) 264-3477 - Fax: (0--71) 264-0508
E-mail: nefro2000@digi.com.br

12 - Agenda .pm6 42 14/11/01, 10:25