

HIPERTENSÃO

- O Comportamento Normal da Pressão Arterial em Crianças e Adolescentes e Seus Fatores Determinantes
- Abordagem Terapêutica da HA na Infância e na Adolescência
Guia prático
- Caso Clínico-
Hipertensão Arterial
- Implicações dos Estudos "HOPE" e "MICRO-HOPE" para o Tratamento da Hipertensão Arterial
- Prevenção das Doenças Cardiovasculares
Principais aspectos na infância e adolescência
- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Crianças e Adolescentes
- Similares x Genéricos
Diferenças técnico-científicas
- Epidemiologia Molecular III
Marcadores moleculares: o papel dos polimorfismos gênicos na dissecação de traços complexos

CONAPHA

Uma iniciativa louvável que merece o pleno apoio de profissionais de saúde e pacientes interessados no controle da Hipertensão

Reunindo a compreensão e o espírito solidário de pacientes, profissionais de saúde e instituições científicas, além de outras de caráter social, em março de 2000 foi promovida a reunião de fundação da CONAPHA – Confederação Nacional dos Portadores de Hipertensão Arterial.

Presente nesse evento singular, realizado na cidade mineira de Pouso Alegre, a Sociedade Brasileira de Hipertensão aplaude e oferece todo o seu apoio a esse trabalho exemplar que deve se expandir e integrar pacientes hipertensos em núcleos distribuídos pelas mais diversas regiões do país.

Afinal, com esse esforço concentrado em que participam milhares de interessados, desde o mais humilde paciente até as elites científicas dedicadas ao estudo da Hipertensão em nosso meio, será possível até mesmo sensibilizar as autoridades governamentais para a importância clínica e social dessa doença.

A criação da CONAPHA constitui também mais um passo fundamental para divulgar as características dessa enfermidade e valorizar as medidas indicadas para sua prevenção e tratamento. Nesse particular, representará igualmente uma alavanca para estimular a aderência dos pacientes à terapêutica anti-hipertensiva e para mostrar aos componentes do Ministério da Saúde que é mais rentável e produtivo investir no tratamento da hipertensão do que deixar para atuar sobre suas complicações muitas vezes fatais ou incapacitantes, como os acidentes vasculares cerebrais, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal.

De mãos dadas com a CONAPHA e as Ligas de Hipertensão, todos nós poderemos contribuir para minimizar os efeitos sempre devastadores dos níveis pressóricos cronicamente elevados – veja detalhes na página 81.

Produtos Genéricos & Biodisponibilidade

A Lei dos Genéricos foi oficializada e vem sendo rapidamente implementada com o apoio explícito de representantes do governo.

O objetivo é claramente reduzir os preços de medicamentos praticados no Brasil e abrir espaço para que as limitadas verbas do SUS possam oferecer benefícios para faixas mais amplas da população.

Diante de propósitos tão nobres, resta apenas analisar a questão da qualidade dos produtos genéricos.

Em princípio, todos eles passam por testes de biodisponibilidade que, quando bem executados, podem efetivamente atestar a qualidade e as propriedades da substância pesquisada. É responsabilidade das autoridades médicas federais acompanhar e atestar a confiabilidade de tais testes. Cumpre-nos, portanto, aguardar os resultados do uso extensivo dos genéricos, entre nós, para então emitir comentários mais consistentes sobre o assunto – veja detalhes na página 75.

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora



SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (0xx11) 284-0215

Fax: (0xx11) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

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

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

O comportamento normal da pressão arterial em crianças e adolescentes e seus fatores determinantes

Autores:

Dra. Andréa A. Brandão*

*Professora Assistente de Cardiologia da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ*

Dra. Maria Eliane C. Magalhães

*Mestre em Cardiologia – Universidade do
Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Doutoranda em
Cardiologia pela Universidade Federal do
Rio de Janeiro*

Dr. Roberto Pozzan

*Médico Cardiologista
Mestre em Cardiologia pela Universidade do
Estado do Rio de Janeiro – UERJ*

Dra. Rita C. O. Cerqueira

*Mestre em Cardiologia pela Universidade do
Estado do Rio de Janeiro – UERJ*

Dr. Ayrton P. Brandão

*Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro – UERJ*

O interesse pelo estudo da pressão arterial (PA) em crianças e adolescentes teve início nos anos 60. A partir daí, grandes estudos epidemiológicos tiveram início com o objetivo inicial de conhecer o comportamento normal da PA nesta faixa etária e buscar os fatores que interferissem na sua determinação. Entretanto, a história natural da pressão arterial na infância não está completamente estabelecida, principalmente na sua possível relação com a hipertensão arterial na fase adulta. De qualquer forma, nos dias atuais a recomendação de que a medida da pressão arterial seja feita regularmente pelo pediatra é consenso mundial, pelo menos uma vez por ano, a partir dos três anos de idade. Essa prática, aliada aos dados epidemiológicos que dispomos, permitiu demonstrar que elevações discretas da PA ocorrem com muito mais frequência do que se acreditava, especialmente na adolescência. Assim, embora o diagnóstico e o tratamento da hipertensão arterial (HA) secundária continuem a ser importantes nesta faixa etária, notadamente quando os níveis pressóricos estão muito elevados, igual ênfase deve ser dada ao reconhecimento precoce de crianças e adolescentes com HA primária e na identificação dos fatores predisponentes para a elevação da PA que possam ser corrigidos ou controlados.

O comportamento normal da pressão arterial

O estudo americano "Task Force on Blood Pressure Control in Children" é um dos principais estudos epidemiológicos da PA em crianças e adolescentes. Esse estudo examinou mais de 70 mil jovens, desde o nascimento até a adolescência, criando curvas de normalidade da PA por sexo e faixa etária. Outros estudos em diversos países também foram de-

*Endereço para correspondência:

Setor de Hipertensão Arterial do Serviço/Disciplina de
Cardiologia da UERJ

Rua Prof. Manoel Ferreira, 171/905 - Gávea

22451-030 - Rio de Janeiro - RJ

Tel.: (0xx21) 274-1799 / Fax: (0xx21) 239-5486

E-mail: aabrandao@uol.com.br

**CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

PA normal	PA sistólica e diastólica no percentil < 90
PA normal alta	PA sistólica e/ou diastólica no percentil ≥ 90 e < 95
Hipertensão arterial	PA sistólica e/ou diastólica no percentil ≥ 95

envolvidos, o que trouxe informações importantes sobre a PA em diferentes populações. No Brasil, não se dispõe de estudo representativo sobre o comportamento da PA em crianças e adolescentes de todo o país. No entanto, a partir de 1983, iniciou-se o Estudo do Rio de Janeiro, que examinou a PA de mais de 7 mil crianças e adolescentes, na faixa etária de 6 a 15 anos, no Rio de Janeiro, construindo curvas de normalidade para cada idade e sexo.

É importante ressaltar que a metodologia para a obtenção dessas medidas deve ser rigorosamente observada, de acordo com as normas da "American Heart Association". Desta forma, o jovem deve estar familiarizado com o ambiente e o procedimento, devendo ficar em repouso por pelo menos cinco minutos antes da obtenção da primeira medida da PA. A medida pode ser feita com o indivíduo sentado ou deitado, embora – quanto maior a idade da criança e dos adolescentes –, deva-se dar preferência à posição sentada. A medida deve ser feita pelo menos duas vezes em cada consulta. Os esfigmomanômetros utilizados devem ser de coluna de mercúrio; a insuflação do manguito deverá ser feita 20 a 30 mmHg acima da PA sistólica estimada, e a desinsuflação feita lentamente: 2 mmHg a cada segundo ou batimento cardíaco. O tamanho do manguito empregado é crucial para uma boa medida da PA nesta faixa etária. A sua largura deve ser 40% da circunferência do braço, na metade da distância entre o acrômio e o olécrano ou, na prática, corresponder a dois terços do comprimento do braço. O seu comprimento deve envolver 80% a 100% da circunferência do braço. Quando houver dúvida quanto ao melhor manguito a ser utilizado, o maior deve ser escolhido, pois a utilização de um manguito pequeno para o braço pode

produzir leituras falsamente elevadas da PA. A PA sistólica deverá ser anotada quando do aparecimento dos ruídos de Korotkow (fase I) e a PA diastólica corresponderá ao desaparecimento dos ruídos (fase V). Em crianças, frequentemente, ouvem-se ruídos até 0 mmHg e, nestes casos, devem ser anotadas as fases IV e V de Korotkow para a PA diastólica.

Com as curvas da PA, podem ser calculados os valores correspondentes aos diversos percentis, o que permite a classificação da PA, conforme pode ser observado no quadro 1. É importante lembrar que, em crianças abaixo de um ano, apenas a PA sistólica é usada para o diagnóstico de hipertensão.

Os valores correspondentes ao percentil 95 para cada idade, tanto do "Task Force on Blood Pressure Control in Children" como do Estudo do Rio de Janeiro estão demonstrados no quadro 2. Conforme observado, os valores são diferentes, o que provavelmente retrata diferenças populacionais e sugerem a necessidade da construção de curvas representativas de toda a população brasileira.

Revisão recente do último relatório do "Task Force on Blood Pressure Control in Children" determinou que a interpretação correta do nível pressórico encontrado deveria levar em consideração a altura da criança ou do adolescente. Assim, as tabelas das pressões arteriais sistólica e diastólica foram ajustadas para idade, sexo e percentil de altura. O quadro 3 mostra estes valores, de forma simplificada. Conforme pode ser observado, para a mesma idade e sexo o valor pressórico correspondente ao percentil 95, ou seja, o limite máximo da normalidade, pode variar em até 9 mmHg para PA sistólica e em até 5 mmHg para a diastólica.

**PERCENTIL 95 DA PRESSÃO ARTERIAL
SEGUNDO A IDADE**

Idade (anos)	"Task Force" Masculino e feminino (mmHg)	Estudo do Rio de Janeiro	
		Masculino (mmHg)	Feminino (mmHg)
≤ 2	112 / 74		
3 - 5	116 / 76		
6	122 / 78	126 / 84	132 / 86
7	122 / 78	134 / 86	134 / 86
8	122 / 78	132 / 86	136 / 90
9	122 / 78	134 / 88	140 / 90
10	126 / 82	116 / 69	118 / 69
11	126 / 82	122 / 75	121 / 71
12	126 / 82	124 / 70	130 / 78
13	136 / 86	130 / 70	118 / 69
14	136 / 86	135 / 74	129 / 81
15	136 / 86	134 / 77	129 / 81
16 - 18	142 / 92		

A partir desses estudos, algumas observações gerais foram feitas em relação ao comportamento normal da PA ao longo das primeiras duas décadas de vida:

- A média da PA sistólica ao nascimento é de 70 mmHg, atingindo 85 mmHg no primeiro mês de vida. Em prematuros, a PA pode ser mais baixa, correlacionando-se melhor com o peso do que com a idade. Quanto à PA diastólica, a média ao nascimento é de 40 mmHg, aumentando lentamente na primeira semana;
- No primeiro ano de vida, a PA sistólica mantém-se estável, enquanto a diastólica declina até o terceiro mês, elevando-se em seguida, progressivamente, até o primeiro ano;
- A partir do primeiro ano, a PA sistólica aumenta lenta e continuamente até a adolescência, enquanto a diastólica não se modifica significativamente até os 5-6 anos, quando então começa a sua ascensão, em paralelo à PA sistólica;

- De uma forma geral, a PA em crianças e adolescentes é menor do que nos adultos.

A capacidade de manter o mesmo percentil de PA ao longo do tempo é chamado de "tracking effect". Assim, a partir da fase pré-escolar, a PA tende a assumir um padrão de comportamento que se prolonga até a adolescência e posteriormente até a fase adulta. Os coeficientes de correlação são variáveis entre os estudos, observando-se, em média, coeficiente de 0,55 (0,30-0,66) para sistólica e 0,44 (0,12-0,57) para diastólica. No Estudo do Rio de Janeiro, o coeficiente de repetição da PA sistólica foi de 42,8% e de 21% para PA diastólica em cinco anos. Em dez anos, o acompanhamento destes jovens evidenciou que 93,1% permaneceram normotensos neste período, considerando-se PA sistólica e diastólica dentro dos limites normais, sendo que apenas 34,9% permaneceram hipertensos, considerando-se a PA sistólica e/ou diastólica. Apesar disso, a sensibilidade e o valor preditivo da PA na infância pode determinar a PA da fase adulta são baixos, o que não permite, identificar com segurança as crianças que se tornarão hipertensas no futuro.

**PERCENTIL 95 DA PRESSÃO ARTERIAL DE
ACORDO COM A IDADE, SEXO E PERCENTIL DE ALTURA**

Pressão arterial	Idade (anos)	Percentil de altura Masculino				Percentil de altura Feminino			
		5	25	75	95	2	25	75	95
Sistólica (mmHg)	3	104	107	111	113	104	105	108	110
	6	109	112	115	117	108	110	112	114
	10	114	117	121	123	116	117	120	122
	13	121	124	128	130	121	123	126	128
	16	129	132	136	138	125	127	130	132
Diastólica (mmHg)	3	63	64	66	67	65	65	67	68
	6	72	73	75	76	71	72	73	75
	10	77	79	80	82	77	77	79	80
	13	79	81	83	84	80	81	82	84
	16	83	83	86	87	83	83	85	86

Os fatores determinantes da pressão arterial na infância e na adolescência

Vários fatores sabidamente relacionados à pressão arterial em adultos também estão associados ao comportamento da PA em crianças e adolescentes. A pressão arterial deve ser compreendida como resultado do impacto de influências ambientais sobre a expressão de vários genes que, por sua vez, também têm seus genes reguladores. Assim, a PA é produto da interação de diversos fatores, incluindo aqueles que agem no controle do calibre e responsividade vascular, dos volumes intra e extracelular e do débito cardíaco. Entretanto, vale ressaltar que a maioria dos fatores ou mecanismos que serão comentados podem manifestar interferências variáveis de um indivíduo para outro, ou mesmo ao longo do tempo no mesmo indivíduo. Além disso, grande parte desses fatores foi identificada em populações hipertensas. Estudos em indivíduos normotensos – notadamente da faixa etária mais jovem – que evidenciassem os mecanismos de controle normal da PA não são

frequentes, e, portanto, ainda não há plena elucidação de todos os pontos. Passaremos a comentar alguns destes fatores.

Fatores derivados de estudos epidemiológicos

Peso

Diversos estudos têm ressaltado que o tamanho corporal é certamente um dos principais fatores determinantes da PA nesta faixa etária. No primeiro ano de vida, esta correlação é muito baixa, não se modificando expressivamente na fase pré-escolar. A partir dos cinco anos, esta relação direta e fortemente significativa entre o peso corporal e pressão arterial torna-se evidente e é ainda mais claramente identificada na segunda década de vida. No Estudo do Rio de Janeiro, em seus 17 anos de existência constatou-se que em todas as suas fases e em qualquer faixa etária o peso ou o índice de massa corpórea sempre foram os fatores de melhor correlação com a PA. Entretanto, nem todas as crianças obesas se tornarão hipertensas.

Outro ponto de interesse é a observação da relação entre o baixo peso ao nascer e maior PA, principalmente sistólica, na fase adulta. Alguns autores ainda consideram estes dados controversos, apontando a necessidade de estudos prospectivos e com metodologias comparáveis para se obter estes resultados. Entretanto, revisões recentes parecem aceitar a origem fetal da hipertensão, provavelmente devido à oligonefropatia congênita.

Sexo

Durante a infância, a PA não difere entre crianças do sexo masculino e do feminino. Na adolescência, jovens do sexo masculino tendem a apresentar maiores valores que as do sexo feminino. Houve diversas tentativas de relacionar este comportamento ao grau de maturação sexual, mas estes dados permanecem inconclusivos. Além de não ter sido demonstrada relação entre os níveis dos hormônios sexuais (LH e FSH) e a pressão arterial, outros fatores de confusão podem interferir, tais como o peso corporal, desenvolvimento físico e fatores possivelmente relacionados à raça.

Raça

Alguns estudos americanos demonstraram maior PA em crianças negras do que em brancas, entretanto esta diferença não se mostrou clinicamente relevante. Certamente, diversos fatores devem ser levados em consideração na análise destes achados. No Brasil, devido à grande miscigenação, não temos mais como separar as raças. Assim, diversos estudos em pressão arterial, tanto em jovens como em adultos, não foram capazes de demonstrar diferenças significativas quanto à pressão arterial, separando-se os brancos e os não-brancos.

Fatores dietéticos

A ingestão de sódio, potássio e cálcio parecem interferir sobre a pressão arterial. Embora estes fatores sejam essencialmente ambientais, a sua maior ou menor influência sobre a PA tem determinismo genético. A sensibilidade ao sódio em crianças e adolescentes parece se relacionar à raça, história familiar e presença de obesidade. A análise de diversos estudos demonstrou que quanto maior a ingestão de sódio, maior a PA em crianças e adolescentes. Entretanto, os estudos que observaram a resposta da PA à restrição de sódio nesta faixa etária não mostraram os resultados favoráveis esperados.

A ingestão de potássio se relaciona inversamente com a PA sistólica e diastólica em crianças. Assim, a avaliação da ingestão de potássio e da razão potássio/sódio parece ser tão importante quanto a análise da ingestão de sódio isoladamente. O potássio interfere na regulação da PA por induzir natriurese e suprimir a produção e a liberação de renina. Quanto ao cálcio, dados preliminares têm demonstrado correlação inversa entre cálcio sérico e PA em crianças, provavelmente pelo

aumento dos níveis de cálcio intracelular, com conseqüente aumento do tônus da musculatura lisa vascular e resistência vascular periférica.

Agregação familiar

Estudos observacionais de diversos países evidenciaram forte relação da PA entre pais e filhos, especialmente se outros fatores de risco cardiovascular estão associados. De fato, tem sido demonstrado que filhos de hipertensos têm maior PA que filhos de normotensos. No mesmo sentido, o estudo do Rio de Janeiro mostrou que mães e irmãos dos jovens com comportamento anormal da PA tinham maiores médias de PA que as mães e irmãos de jovens com PA normal. Estudos com famílias que têm filhos biológicos e adotados mostraram maior correlação da PA entre pais e seus filhos biológicos, sob as mesmas condições ambientais. Assim sendo, não há dúvida de que há agregação familiar da PA e de outros fatores de risco cardiovascular, cuja participação genética parece predominar.

Fatores neuro-humorais, renais e vasculares

Sistema renina-angiotensina

Esse sistema tem grande participação na homeostase cardiovascular. Do ponto de vista fisiológico, o seu produto mais importante é a angiotensina II. Ela age sobre a musculatura lisa vascular e o córtex adrenal, amplificando o efeito vasoconstritor e retentor de volume; age também sobre o coração, rins, sistema nervoso central e autônomo. Mais recentemente tem sido muito valorizada a participação de sistemas renina-angiotensina teciduais, não só pela sua ação pressora, mas como fator promotor de crescimento celular, com regulação local.

Sistema nervoso simpático

Evidências de que o sistema nervoso simpático tem grande participação no controle da PA em jovens têm sido ressaltadas, como já demonstrado em filhos normotensos de pais hipertensos. O controle da PA se dá por dois reflexos neurais maiores: os barorreceptores do arco aórtico e seio carotídeo de alta pressão, e os barorreceptores cardiopulmonares de baixa pressão. Os barorreceptores sinalizam para o centro vasomotor cerebral, que então envia impulsos eferentes através dos sistemas simpático e parasimpático, para o coração e vasos.

Insulinemia

A insulina age normalmente como um vasodilatador, além de ativar o sistema nervoso simpático. Em indivíduos obesos e hipertensos, ocorre hiperinsulinemia devido à resistência à insulina, gerando então aumento da atividade do sistema nervoso simpático, retenção de sódio, hipertro-

fia vascular e prejuízo da vasodilatação dependente do endotélio, todos mecanismos de elevação da PA. Em jovens, mesmo ainda com alterações iniciais da PA, elevação dos níveis de insulinemia e alterações do metabolismo glicídico já foram relatadas pelo Estudo do Rio de Janeiro e por estudos americanos.

A participação renal

O rim é o responsável pela excreção de sódio e controle do volume circulante. Quando a PA se eleva, a excreção renal de sódio e água aumentam (mecanismo pressão-natriurese), reduzindo o volume e restabelecendo a PA normal. Diversas teorias foram levantadas para explicar a sua participação em fases iniciais da hipertensão. São elas: alteração do mecanismo fisiológico de pressão-natriurese, heterogeneidade dos néfrons, redução do número de néfrons, todos contribuindo para a elevação da PA.

O endotélio

O endotélio vascular é, hoje, reconhecidamente um importante órgão, cujos principais papéis são inibir a agregação plaquetária e manter os vasos dilatados para garantir bom fluxo sanguíneo. A sua principal substância vasodilatadora é o óxido nítrico, ressaltando-se que os vasos de resistência têm vasodilatação mediada por essa substância, o que é de grande importância no controle da PA. Filhos de pais hipertensos têm este mecanismo alterado, mesmo antes de desenvolverem hipertensão. Entre as substâncias vasoconstritoras a endotelina é o representante principal, e tem se mostrado importante na manutenção do tônus vascular periférico e pressão arterial.

O transporte de íons pela membrana celular

O transporte passivo e ativo de diversos íons pela membrana celular é de grande importância para manutenção do pH e de concentrações intracelulares adequadas de sódio e cálcio, fundamentais no controle do tônus e contração celular, além do crescimento celular. A integridade da membrana celular é imprescindível para estas funções que, considerando-se a cé-

lula muscular lisa vascular, são fundamentais no controle da pressão arterial.

A importância da genética

A contribuição da genética na determinação da pressão arterial é de reconhecimento clínico e epidemiológico, e a estimativa é de que ela contribua de 30% a 60% para a variabilidade da PA. Entretanto, o tema é de grande complexidade. Não há dúvida de que vários genes estão envolvidos no controle da PA. Recentemente, a descoberta de genes candidatos para a hipertensão trouxe grande esperança para a melhor compreensão do problema. Entretanto, as relações causais entre a presença de determinado(s) gene(s) e eventos clínicos ainda permanecem obscuras. Além disso, a expressão de um gene ocorre em nível subcelular e sofre influências de outros fatores genéticos e ambientais em resposta a eventos celulares ou teciduais. De qualquer forma, há que se ressaltar a descoberta de genes relacionados ao sistema renina-angiotensina, ao sistema nervoso simpático, ao contra-transporte de sódio-lítio, à sensibilidade ao sal, à resistência à insulina e à determinação da massa corporal.

Considerações finais

Na atualidade, a avaliação da PA em faixas etárias mais jovens é imperativa e deve ser interpretada de acordo com as curvas de normalidade por sexo e faixa etária, através da determinação dos percentis. O conceito atual de hipertensão arterial com percentil da PA sistólica e/ou diastólica ≥ 95 deve ser observado. Entretanto, muito cuidado deve ser tomado na avaliação da PA de uma criança ou adolescente, não só empregando-se a metodologia correta como também realizando diversas medidas da PA, em diferentes ocasiões. Como foi visto, a PA é muito variável nesta faixa etária, e a manutenção de PA anormal ocorre em percentual menor que nos adultos. De qualquer forma, ao ser identificado um jovem com PA continuamente elevada, muita atenção deve ser dada à presença de mecanismos alterados de controle da PA, pelo seu potencial de perpetuação do problema. Além disso, a possibilidade frequente de associação com outros fatores de risco cardiovascular deve ser explorada, no intuito de abordar como um todo aquele jovem e sua família.

1. BRANDÃO AP, BRANDÃO AA, ARAUJO EM. The significance of physical development on the blood pressure curve of children between 6 and 9 years of age and its relationship with familial aggregation. *J Hypertens*, v. 7 (Suppl I): S37-S39, 1989.
2. BRANDÃO AP, BRANDÃO AA, ARAUJO EM, OLIVEIRA RC. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension*, v. 19 (Suppl II): II214-II217, 1992.
3. LIEBERMAN E. Hypertension in childhood and adolescence. In: Kaplan NM (ed.). *Clinical hypertension*, 7th ed. Baltimore: *Williams & Wilkins*, 1998.
4. BRANDÃO AP, FERREIRA JO, BRANDÃO AA, POZZAN R, CERQUEIRA RCO. Avaliação da pressão arterial em crianças e adolescentes: Estudo do Rio de Janeiro. *HiperAtivo*, v. 2, p. 86-92, 1996.
5. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics*, v. 79, p. 1-25, 1987.
6. SINAIKO AR. Hypertension in children. *N Engl J Med*, v. 335, p. 1968-1973, 1996.
7. Update on the Task Force (1987) on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, v. 98, p. 649-658, 1996.
8. SINAIKO AR. Childhood hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: *Raven Press*, 1995.
9. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*, v. 157, p. 2413-2445, 1997.
10. KAPLAN NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM (ed.). *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore: *Williams & Wilkins*, 1998.
11. BARTOSH SM, ARONSON AJ. Childhood hypertension. *Pediatr Clin North Am*, v. 46 (2), p. 235-252, 1999.
12. POZZAN R, BRANDÃO AA, SILVA SL, BRANDÃO AP. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight, and high blood pressure in young adults: the Rio de Janeiro Study. *Hypertension*, v. 30 (3 Pt 2), p. 650-653, 1997.
13. MAGALHÃES MEC, POZZAN R, BRANDÃO AA, CERQUEIRA RCO, ROUSSOULIERES ALS, SZWACWALD C, BRANDÃO AP. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation of metabolic cardiovascular risk factors - the Rio de Janeiro Study. *J Hypertens*, v. 16, p. 1885-1889, 1998.

Abordagem terapêutica da HA na infância e na adolescência: guia prático

Autores:

Dra. Maria Eliane C. Magalhães*

Mestre em Cardiologia – Universidade do

Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Doutoranda em Cardiologia pela Universidade
Federal do Rio de Janeiro

Dra. Andréa A. Brandão

Professora Assistente de Cardiologia da

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Dr. Roberto Pozzan

Médico Cardiologista

Mestre em Cardiologia pela Universidade do
Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Dr. Ayrton P. Brandão

Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Resumo

Nos últimos 20 anos, muito se avançou no campo do conhecimento sobre a pressão arterial (PA) de crianças e adolescentes. Anteriormente, o diagnóstico de hipertensão nesta faixa etária em geral estava relacionado com as causas secundárias da hipertensão arterial (HA). Com a publicação, em 1987, do "II Task Force on Blood Pressure Control in Children and

Adolescents"¹ foram estabelecidos os critérios para a medida e a interpretação apropriadas da HA neste grupo de indivíduos. De acordo com esse documento, cifras pressóricas situadas no percentil 95 ou acima são consideradas elevadas, levando-se em conta a idade e o sexo. Mais recentemente, estas tabelas foram ajustadas para a altura². Respalçados neste e em outros estudos clínicos, os pediatras têm sido cada vez mais estimulados a aferir a pressão arterial das crianças e adolescentes. Consequentemente, diversos indivíduos têm sido identificados fora da faixa normal de PA. Admitindo-se, como mais modernamente se faz, que esse comportamento alterado da PA pode representar o início da história natural da hipertensão essencial do adulto³, reconhecer e tratar precocemente esses pacientes poderia abrir uma perspectiva promissora na redução de eventos cardiovasculares futuros. Sabe-se, no entanto, que pelo fato de a doença ser multifatorial na sua fisiopatologia, esse é um grupo heterogêneo de indivíduos para os quais torna-se complexo definir uma conduta uniforme de tratamento. A questão mais relevante diz respeito à utilização de fármacos anti-hipertensivos a longo prazo, com possíveis reflexos sobre o crescimento e desenvolvimento normais dessas crianças. Recomenda-se, no entanto, que, quando necessário, o tratamento farmacológico seja sempre individualizado para assegurar atenção especial e sensibilidade com os problemas específicos desta faixa etária. Outro ponto importante é o trabalho integrado de uma equipe multidisciplinar, reforçando a participação e a adesão não apenas dos pacientes, mas de todos os membros da família. Sabe-se que os componentes de uma mesma família partilham não apenas genes, mas o mesmo ambiente cultural; portanto, correlações significativas da PA com diversos fatores de risco (FR) cardiovascular são frequentemente encontradas, às vezes desde o período neonatal^{4,5}. Neste particular, a estratégia de abordagem familiar poderá representar um importante meio de prevenção das doenças cardiovasculares, em geral, e da HA, em particular.

Tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial

Modificações no estilo de vida devem sempre ser adotadas como tratamento inicial para todos os pacientes com hipertensão arterial, em qualquer faixa de idade. Medidas preventivas recomendadas para populações com risco aumentado de desenvolver HA incluem prioritariamente: prevenção da obe-

*Endereço para correspondência:

Sector de Hipertensão Arterial do Serviço/Disciplina de
Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ
Rua Barata Ribeiro, 616 - apto 504 - Copacabana
22051-000 - Rio de Janeiro - RJ
Telefax: (0xx21) 547-6607
E-mail: elianecm@aol.com

sidade, redução da ingestão de sódio e estímulo à prática de atividade física⁵. A implementação dessas medidas é capaz de reduzir a PA para níveis seguros na maioria dos pacientes. Para os demais, a manutenção desses cuidados poderá requerer menores dosagens da medicação anti-hipertensiva. Vários outros fatores ambientais têm sido reconhecidos como capazes de elevar a pressão arterial. Entre eles vale destacar sexo, raça, nível sócio-econômico, grau de educação da família, local de residência (urbana x rural) e personalidade; porém, a relação destes fatores com níveis elevados de pressão arterial permanece ainda pouco clara^{3,6}.

Redução de peso

Dos fatores ambientais, o aumento da massa corporal tem sido reconhecido como o mais importante determinante da HA em crianças e adolescentes⁶.

Obesos têm resistência vascular periférica aumentada, sobrecarga de volume, aumento da resistência à insulina e dislipidemia, condições que atuam sinérgica e desfavoravelmente sobre a reatividade vascular e a massa ventricular esquerda⁷.

Todos os hipertensos com sobrepeso e obesidade devem iniciar programa de redução de ingestão calórica de modo a retornar ao peso ideal. Utiliza-se como referência o índice de massa corpórea: $IMC = \text{peso em kg} / \text{altura}^2$, com valor normal variando de 20 a 27. Uma vez conseguido o peso ideal, faz-se necessária uma adequação dietética individualizada de manutenção, com particular atenção para a motivação do paciente. Pode parecer simples, mas esta é uma tarefa que demanda grande esforço para motivar e assegurar a adesão dessas crianças e adolescentes e necessariamente precisa ser encorajada e seguida também pelos familiares.

Redução da ingestão de sódio

Estudos epidemiológicos em populações selecionadas que ingerem pouco sal têm mostrado baixa prevalência para HA, em contraste com populações de países desenvolvidos que exibem altos índices de HA e consomem muito sal. O resultado da combinação de excessiva ingestão de sódio com predisposição genética parece ser uma combinação favorável ao desenvolvimento da hipertensão arterial, porém o impacto da dieta pobre em sódio sobre os níveis da PA é variável e depende de fatores individuais⁸. A observação de que indivíduos de raça negra e idosos são mais sensíveis às modificações de sódio na dieta parece confirmar a hipótese de que há uma população de indivíduos sensíveis ao sódio. O reconhecimento desses grupos ainda não é factível na prática clínica diária, portanto a redução do consumo de sódio deve ser estimulada em todos os hipertensos e na população em geral. Nas crianças, os riscos potenciais da adoção deste procedimento em relação ao crescimento e desenvolvimento físico são amplamente compensados pelos benefícios obtidos com a queda da pressão arterial.

Suplementação de potássio, cálcio e magnésio

A inclusão da suplementação de potássio, cálcio e magnésio no regime alimentar dos hipertensos baseia-se em observações epidemiológicas que mostram uma relação inversa entre o consumo desses elementos e os níveis de PA^{1,2,9}. De maneira geral, adota-se a recomendação de inseri-los no regime alimentar em maior quantidade, além de fibras e outros nutrientes.

Atividade física programada

Os benefícios de um programa de atividades físicas – que inclua exercícios aeróbicos regulares – sobre a qualidade de vida do indivíduo são inquestionáveis. Entre outros benefícios, promove redução do peso e da resistência à insulina, melhora o perfil lipídico e reduz o estresse emocional, proporcionando redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e HA^{1,6}.

Tratamento farmacológico da hipertensão arterial

A decisão de iniciar um tratamento farmacológico em crianças e adolescentes deve levar em consideração a severidade da elevação da pressão arterial, a presença de FR e de outras doenças associadas e os efeitos indesejáveis da utilização dessas drogas a longo prazo¹⁵. O "Second Task Force" estima que uma vez identificada uma criança ou um adolescente hipertenso, e seguidas e esgotadas as recomendações não-farmacológicas, menos de 1% desses pacientes necessitarão do uso de medicação anti-hipertensiva. A despeito dessas contradições, os benefícios do tratamento farmacológico em crianças com hipertensão arterial grave são inquestionáveis e previnem as lesões em órgãos-alvo.

Diuréticos, betabloqueadores, antagonistas do cálcio e inibidores da enzima conversora são as classes de drogas anti-hipertensivas preferidas nesta faixa etária¹⁹.

1. **Diuréticos** – Seu mecanismo hipotensor está relacionado à depleção de volume e a uma redução da resistência vascular periférica. Os tiazídicos são eficazes como monoterapia e a primeira escolha em pacientes de raça negra, diabéticos e asmáticos. Diuréticos de alça são utilizados quando se necessita de potência diurética maior ou quando há insuficiência renal concomitante, porém apresentam maior incidência de efeitos colaterais como hipocalemia e hipomagnesemia. Podem provocar aumento da resistência à insulina com conseqüente intolerância à glicose, elevação dos níveis dos lipídeos séricos e hiperuricemia. Diuréticos poupadores de potássio têm potência anti-hipertensiva fraca⁹.

2. **Betabloqueadores** – Os vários tipos têm efeitos hipotensores semelhantes. Para crianças e adolescentes com síndrome hiperkinética são a escolha ideal. Seu mecanismo de ação resulta da diminuição do débito cardíaco e da renina plasmática. Apresentam vários efeitos indesejáveis, como broncoespasmo, bradicardia e graus variáveis de bloqueio atrioventricular. Suas ações sobre o sistema nervoso central de crianças podem afetar a função cognitiva, causar insônia, pesadelos e depressão. Em diabéticos, podem dificultar o reconhecimento de hipoglicemia, elevar os triglicérides e reduzir o HDL-colesterol¹⁸.

3. **Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)** – Inibem a ação da enzima que transforma a angiotensina I no potente hormônio angiotensina II. Reduzem a pressão arterial pela remoção do efeito vasoconstritor induzido por este peptídeo e pela queda da atividade da renina plasmática e da secreção de aldosterona. Podem ser utilizados isoladamente ou associados a outras drogas. Efeitos adversos incluem tosse seca, perda do paladar e reações de hipersensibilidade. Devem ser usados com cautela na presença de obstrução da artéria renal ou insuficiência renal crônica, devendo-se monitorizar os níveis séricos de uréia

e creatinina durante o tratamento. Antagonistas da angiotensina II podem ser uma alternativa promissora em casos de intolerância aos IECA⁹.

4. **Vasodilatadores** – Atuam diretamente sobre a parede dos vasos, promovendo vasodilatação e queda da resistência vascular periférica. Como consequência, ocasionam taquicardia reflexa e retenção hídrica, devendo ser utilizados preferencialmente associados com diuréticos⁴.

Emergência hipertensiva

A emergência hipertensiva constitui uma situação clínica na qual os níveis de pressão arterial tornam-se agudamente elevados, causando sintomas tais como cefaléia e alterações visuais, com risco de vida ou possibilidade de lesão de órgãos-alvo em progressão⁴. Nessas circunstâncias, o tratamento deve ser instituído o mais breve possível. A utilização da nifedipina por via sublingual tem se mostrado segura e eficaz nas crianças maiores e nos adolescentes. O uso de medicação endovenosa necessita de internação hospitalar e monitorização contínua da PA. As drogas utilizadas nessas situações são os vasodilatadores de uso endovenoso (nitroprussiato de sódio ou hidralazina).

Referências bibliográficas

1. Report on the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*, v. 79, p. 1–25, 1987.
2. Update on the 1987 Task Force on Blood Pressure Control in Children and Adolescents: a Working Group from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, v. 98, p. 649, 1996.
3. NELSON M, RAGLAND D, SYME S. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol*, v. 136, p. 633, 1992.
4. BRANDÃO AP, BRANDÃO AA, ARAUJO E et al. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension*, v. 19 (Suppl), 1992.
5. KAPLAN N. Clinical hypertension, 6th ed. Baltimore: *Willam & Wilkins*, 1994, p. 145–184.
6. BRANDÃO AP, BRANDÃO AA, ARAUJO E et al. The significance of physical development on the blood pressure curve of children between 6 and 9 years of age and its relationship with familial aggregation. *J Hypertens*, (Suppl 1), S37–S39, 1989.
7. BURNST T, MOLL P, LAUER R. Increased familial cardiovascular mortality in obese school children: The Muscatine Ponderosity Family Study. *Pediatrics*, v. 89, p. 262, 1992.
8. ROCCHINI AP, KEY J, BONIE D et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*, v. 321, p. 580–585, 1989.
9. Childhood hypertension: an update on etiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Cardiol*, v. 46, p. 235–252, 1999.

Comentários:

Dr. José Luiz Santello

*Cardiologista, Doutor em Nefrologia,
Assistente do Serviço de Nefrologia
do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo*

M.S.J, 15 anos, sexo feminino, natural de São Paulo, São Paulo. Estudante da primeira série do ensino médio. "Pressão alta" diagnosticada há quatro meses em academia de ginástica. Nega ter medido a pressão até quatro meses atrás, quando da inscrição em academia de ginástica, procurada para redução de peso. Na oportunidade, o médico da academia realizou um teste ergométrico e informou que a pressão da paciente em repouso era de 165 x 100 mmHg e no exercício a pressão teria se elevado demasiadamente (sic). Procurou um médico da rede pública que confirmou que a pressão estava elevada, na ocasião, 160 x 95 mmHg em posição sentada. Algumas medidas nas máquinas automáticas de farmácia registraram níveis de 149 x 90, 145 x 93 e 164 x 98 mmHg. Procurou-nos para elucidar o diagnóstico e a terapêutica adequada, uma vez que havia controvérsia na recomendação dos dois profissionais anteriores em relação ao tratamento. Está há dois meses sem diuréticos.

I.S.D.A, mãe, relata ter nascido a paciente de parto normal, em sua segunda gestação. Nega patologias relevantes na primeira infância, diagnóstico de patologias urológicas ou infecções urinárias. Não foram obtidas informações positivas quanto à presença de enurese noturna. No momento refere micção durante a madrugada. Relata episódios de amigdalites frequentes

a partir de 2-3 anos, com melhora aos 11-12 anos. Relata sintomas de cansaço excessivo aos esforços, que atribui ao ganho de peso após a menarca, ocorrida há três anos. Nega dispnéia paroxística noturna, palpitações. Houve um ganho de peso de 30 kg nos últimos 18 meses, juntamente com um estresse psicológico decorrente da morte do pai, em assalto à residência. Uso excessivo de café e coca-cola. Fumante de meio maço/dia nos últimos dois anos. Nega alergias e uso de anticoncepcional.

O pai fora diabético, a mãe é normotensa. A irmã mais velha, 12 anos, tem diagnóstico de hipertensão arterial. Avós maternos com provável diagnóstico de acidente vascular cerebral.

Exame físico – melanodérmica, hígida, corada, hidratada, obesa com peso de 81,5 Kg para 168 cm e IMC calculado em 29 kg/m².

Ausência de adenomegalias-ou visceromegalias. Pulsos presentes, simétricos e normais. Ausência de sopros vasculares ou abdominais. Ausculta pulmonar normal. Ausculta cardíaca e icto normais. B2 hiperfonética, valorizável pela presença de mamas volumosas.

Edema de MMII – presença de discreto +/++++.

Neurológico – normal.

Endereço para correspondência:

Rua Chamantá, 794 - Moóca
03127-000 - São Paulo - SP
Telefax: (0xx11) 6128-0224/883-7250

Evidente ansiedade ou hiperatividade. Bom desempenho escolar. Relata atenção adequada.

Medidas da pressão arterial –

- deitada – MSD = MSE = 152 x 92; 152 x 96 e 150 x 94.
- em pé – 148 x 96 mmHg.

Fundo de olho (realizado pelo oftalmologista) – normal.

Exames subsidiários básicos –

- Creatinina: 1,0 mg/dL;
- K⁺ = 3,7 mEq/l;
- Urina I com 20 mil leucócitos com os outros itens normais;
- Glicemia: 101 mg/dL.
- Eletrocardiograma: normal.

Discussão clínica

O presente caso, de uma adolescente de 15 anos com níveis elevados de pressão arterial e presença de obesidade, insere-se dentro da realidade brasileira e mundial em relação à importância da obesidade e suas complicações¹. Ademais, o presente caso ilustra as dificuldades diagnósticas para uma paciente adolescente, porém com vários aspectos de morbidades pertencentes ao grupo etário de adultos. Além disso, o presente caso ilustra a condução de um caso clínico por não-especialistas em hipertensão de crianças, porém com o instrumental de conceitos e recomendações que serão apresentados ao longo da discussão. Pretendemos que o conhecimento básico esteja ao alcance também dos não-especialistas.

Para fins de discussão, iremos abordar o caso clínico nos seguintes aspectos:

- dificuldades no diagnóstico da pressão arterial;
- dificuldades na etiologia da eventual hipertensão arterial. Terapêuticas em relação à obesidade, hipertensão essencial x secundária e resposta ao tratamento não-farmacológico;
- aspectos fisiopatológicos da obesidade x hipertensão arterial;

- presença de comorbidades: tabagismo, história familiar.

Dificuldades no diagnóstico da pressão arterial

A medida da pressão arterial deve ser realizada dentro das recomendações dos principais consensos nacionais e internacionais^{1,2}. A preocupação em seguir todas as etapas sugeridas evitaria alguns problemas frequentes na interpretação das medidas obtidas. Um dos equívocos usuais é a não-mensuração do diâmetro do braço direito e esquerdo (no caso, circunferência no ponto médio = 35 cm); também não foi mencionado no presente caso o tipo de bolsa inflável empregada: se a usual (padrão) ou a adequada ao diâmetro do braço (disponível comercialmente nos tamanhos infantil, juvenil, padrão e grande). A medida da pressão em adolescentes ou crianças requer o emprego de manguito adequado, bem como quando nos deparamos com diâmetros do braço superiores à normalidade. No caso aqui relatado, dever-se-ia ter utilizado um manguito adequado ao diâmetro do braço³. Também é preciso ressaltar que o diagnóstico de hipertensão não pode ser confirmado em uma consulta médica isolada. Seriam necessárias mais duas visitas separadas por pelo menos duas semanas de intervalo para confirmar o presente diagnóstico.

Outro aspecto a ser considerado é o crescente número de publicações valorizando as medidas da pressão arterial em casa, a MRPA⁴, e a monitorização ambulatorial da pressão arterial, MAPA. Ambas poderiam ser empregadas neste caso⁴. Há muitas observações já publicadas em relação ao papel da MAPA em casos semelhantes. Poderia ser uma indicação a ser realizada após a terceira consulta se persistissem dúvidas a respeito da pressão arterial da paciente. Observe-se que marcadores de lesão de órgãos-alvo foram negativos (FO e ECG) e foram obtidos valores pontuais da pressão arterial inferiores aos valores registrados no consultório, sugerindo o eventual diagnóstico de “hipertensão do consultório”. A avaliação do papel das medidas da pressão arterial obtidas durante exame ergométrico ainda requer maior

padronização e sistematização dos vieses de medida da pressão. Embora encontremos observações na literatura valorizando as medidas da pressão arterial obtidas neste exame, recomendamos cautela em relação à valorização isolada desta observação.

O ponto crucial, quando nos deparamos com crianças e adolescentes, é conhecer as curvas de normalidade construídas para este fim, visto que essas devem ser consultadas sempre que forem realizadas medidas da pressão arterial nesse grupo etário².

Dificuldades no diagnóstico da etiologia da hipertensão arterial

Em se confirmando o diagnóstico de hipertensão arterial, após duas ou três visitas médicas, manguito adequado e/ou corrigido para o diâmetro real do braço e exclusão de hipertensão do consultório, deve-se direcionar o diagnóstico em vista da etiologia da hipertensão. Um dos marcadores recomendados para avaliar obesidade é o índice de massa, mas o “VI Joint National Committee Report” também enfatiza o emprego do índice cintura/quadril na estratificação do risco cardiovascular e obesidade. As recomendações existentes no presente momento destacam a investigação etiológica em hipertensos jovens e/ou com marcadores de lesão de órgãos-alvo. Na adolescente aqui observada não é possível, a priori, reconhecer o papel da obesidade, inequívoca neste caso, como associada à hipertensão arterial de modo causal e biunívoco; isto é, não há certeza de que a obesidade aqui presente seja a causa isolada da hipertensão porventura existente. O raciocínio clínico poderia estar equivocado ao atribuir a um marcador específico a etiologia de uma patologia essencialmente multifatorial.

Neste caso específico, a investigação de hipertensão secundária de outras etiologias foram lembradas pelo internista. A presença de doenças urológicas, como causa de hipertensão arterial, ao lado da obesidade, não pode ser descartada. A presença de um refluxo vesicoureteral com ou sem infecção associada poderia contribuir para a hipertensão arterial.

A maioria dos compêndios e dire-

trizes não privilegia um fluxograma específico para a investigação subsequente na presença também de obesidade. Assim sendo, o bom senso deve prevalecer em relação a continuar ou não a investigação enquanto persistir a obesidade. Em nossa opinião, poderíamos, neste caso, além da investigação básica já citada, ampliar a investigação com um US dos rins e vias urinárias, "clearance" de creatinina e a confirmação de infecção urinária. Se necessário, investigaríamos outras causas de hipertensão secundária após ou durante a redução de peso, que poderia ser obtida com atividade física, indicada para esta adolescente. Também poderíamos contar com o concurso de equipe multidisciplinar – psicologia e serviço social – para ajudar nos diagnósticos dos transtornos emocionais, que contribuiria no presente caso.

Os resultados obtidos em adultos jovens e hipertensos com a redução do peso foram aproximadamente de 5 mmHg na PAS e na PAD⁵. Temos observado em alguns pacientes reduções de 15 ou mesmo 20 mmHg somente com o controle da obesidade. O auxílio de um endocrinologista e um nutricionista também seria indicado neste caso, com um adequado inquérito alimentar. Dentre as medidas não-farmacológicas, indicadas isoladamente por três a seis meses neste caso, a redução do peso é aquela que encontra maior taxa de resposta em relação à redução da pressão arterial. As demais intervenções conhecidas, como redução de só-

dio e exercício físico, têm resultados tardios desabonadores aqui e em todo o mundo.

Neste caso clínico insistiríamos com tratamento não-farmacológico exclusivo no primeiro momento, com auxílio de equipe multidisciplinar. Também iniciariamos a pesquisa de outras causas para a hipertensão porventura diagnosticada com os cuidados supracitados.

Fisiopatologia da hipertensão e obesidade

Trata-se de um dos mais interessantes campos de investigação no momento. Dos mecanismos aventados na literatura, devemos enfatizar o papel da resistência aumentada à insulina, com conseqüente hiperinsulinemia, a qual traria um aumento do conteúdo total de sódio e também ativação do sistema nervoso simpático, com conseqüente hipertensão arterial^{6,7}. Há também fortes evidências de que a obesidade poderia ser causadora de hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que seria o mediador da obesidade e hipertensão. Neste caso clínico, observamos níveis de glicemia nos limites superiores de normalidade para a faixa etária, fato freqüentemente observado em casos de resistência à insulina. Lamentavelmente, marcadores clínicos ainda se encontram mascarados por outros mecanismos reguladores da pressão arterial, de sorte

que no presente caso, no atual estágio do conhecimento médico, não podemos ter certeza de qual mecanismo estaria participando da hipertensão induzida pela obesidade.

Presença de comorbidades

Este caso clínico ilustra a ocorrência de hipertensão arterial, provavelmente induzida por obesidade e forte presença de outras comorbidades cardiovasculares: tabagismo e história familiar para complicações cardiovasculares. Um dos equívocos nesses casos consiste em não-avaliação dos outros marcadores de risco para complicações cardiovasculares. Deveriam ter sido obtidos os níveis de colesterol total e frações na investigação básica⁷. Também poderíamos cogitar em ser mais abrangentes na avaliação do metabolismo dos carboidratos, com uma glicemia pós-prandial ou, ainda melhor, com uma curva glicêmica. Por conseguinte, também seria importante uma orientação acerca da associação de anovulatórios com tabagismo, hipertensão e obesidade, situações que, agregadas, poderiam ter efeito desastroso: acidentes embólicos, hipertensão acelerada trombose venosa⁸. Uma vez mais a presença de um grupo de apoio multidisciplinar poderia ser útil nas estratégias para redução do tabagismo e eventual controle da hipertrigliceridemia (provável) e/ou hipercolesterolemia.

1. JEFFCOATE W. Obesity is a disease: food for thought. *Lancet*, v. 351, p. 93-94, 1998.
2. AMERICAN SOCIETY HYPERTENSION. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens*, v. 5, p. 207-209, 1992.
3. III CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *J Bras Nefrol*, 1998.
4. SEGA G, BRAVI C, CESANA G, VALAGUSSA F, MANCIA G, ZANCHETTI A. Ambulatory and home blood pressure normality: the Pamela study. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 23, suppl 5, p. 12-15, 1994.
5. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung and Blood Pressure Institute. In: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 1997. *Report*.
6. TRIALS OF HYPERTENSION PREVENTION COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. *JAMA* v. 267, p. 1213-1220, 1992.
7. HALL JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 495-515, 1997.
8. FERRARI P, WEIDMANN P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens*, v. 8, p. 491-500, 1990.
9. II CONSENSO BRASILEIRO DE DISLIPIDEMIAS. Detecção, avaliação e tratamento. *Arq Bras Cardiol*, v. 67, p. 1-16, 1996.
10. POOLING PROJECT RESEARCH GROUP. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight, and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. *J Chronic Dis*, v. 978, suppl. 31, p. 201-306.

Implicações dos estudos “HOPE” e “MICRO-HOPE” para o tratamento da hipertensão arterial

Autores:

Dr. Flávio Danni Fuchs*

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

Dr. João Régis Lessa

*Unidade de Hipertensão, Serviço de
Cardiologia do Hospital de Clínicas
de Porto Alegre, RS*

Dra. Vanessa Ligoeki Zen

*Unidade de Hipertensão, Serviço de
Cardiologia do Hospital de Clínicas
de Porto Alegre, RS*

Introdução

Dados experimentais e epidemiológicos sugerem que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem importante papel no aumento do risco de eventos cardiovasculares. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA) bloqueiam a ativação desse sistema e podem retardar a progressão tanto da aterosclerose como da insuficiência cardíaca. O seu uso em pacientes com baixa fração de ejeção comprovadamente reduz o risco de infarto do miocárdio e a mortalidade cardiovascular^{1,2}, fato este que parece ocorrer independentemente da fração de ejeção, da classe e etiologia da insuficiência cardíaca, de diabetes melito e da pressão arterial, sugerindo que a prevenção do infarto do miocárdio pode ser alcançada em um espectro maior de pacientes sob risco e não apenas naqueles com baixa fração de ejeção.

Para explorar tal possibilidade planejou-se investigar o efeito de inibidores da ECA em pacientes sob alto risco de desenvolver cardiopatia isquêmica clínica, mas sem evidência prévia de disfunção ventricular. Os resultados destes estudos, o “HOPE Study” (“The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators”)³ e seu subestudo em diabéticos, o “MICRO-HOPE”⁴, foram recentemente publicados. Conjuntamente, em desenho fatorial dois por dois, avaliou-se o efeito da vitamina E.

Descrição dos estudos

O estudo “HOPE” é um ensaio clínico, duplo-cego, em que 9.297 pacientes, estudados em 281 centros, maiores de 55 anos, com evidência de doença vascular prévia (80% com cardiopatia isquêmica, a maior parte com infarto prévio) ou diabéticos com pelo menos outro fator de risco cardiovascular maior, foram randomizados para receber, de for-

*Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
90035-003 - Porto Alegre - RS
Telefax: (0xx51) 316-8420
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

ma aleatória e duplo-cega, ramipril, 10 mg por dia, ou placebo, por um tempo médio de cinco anos. O objetivo primário foi avaliar o efeito deste IECA sobre a incidência de um desfecho clínico combinado de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e mortalidade cardiovascular. Os pacientes não deveriam ter fração de ejeção inferior a 40% ou insuficiência cardíaca clinicamente manifesta. Em uma subamostra identificou-se que uma pequena proporção dos pacientes randomizados (2,8%) tinha, de fato, fração de ejeção inferior a 40%. Cerca de 47% dos participantes eram hipertensos. Muitos pacientes estavam usando drogas cardiovasculares, tais como aspirina, em 75% dos casos, antagonistas do cálcio em 47% e outras. Uma pequena proporção (15%) usava diuréticos. No total, 7,3% dos pacientes tratados com ramipril pararam o tratamento devido a tosse, contra 1,8% no grupo placebo.

O estudo "HOPE" foi interrompido no quarto ano de coleta de dados devido à detecção de uma redução de 22% na incidência do desfecho primário no grupo tratado com ramipril. A redução na incidência de eventos iniciou-se no primeiro ano de tratamento e ampliou-se ao longo do seguimento. Ao final do estudo, 653 pacientes designados para receber ramipril (14,1%) apresentaram um desfecho primário, comparados com 824 pacientes do grupo placebo (17,7%). Em termos absolutos, este efeito corresponde a um NNT (número de pacientes que se necessita tratar) anual de aproximadamente cem pacientes para prevenir um evento. Houve redução significativa na mortalidade cardiovascular (risco relativo de 0,74; IC 95%: 0,64–0,87) e global (risco relativo de 0,84; IC 95%: 0,75–0,95). Também houve benefício estatisticamente significativo em desfechos secundários, como procedimentos de revascularização (RR = 0,85), desenvolvimento de insuficiência cardíaca (RR = 0,77), ataque cardíaco (RR = 0,62), complicações maiores relacionadas a diabetes (RR = 0,84) e diminuição de incidência de novos diagnósticos de diabetes (RR = 0,66).

O efeito benéfico foi demonstrado em diversos subgrupos, como em pacientes com e sem história de hipertensão, diabetes, infarto e outros, incluindo os tratados com diferentes fármacos.

Segundo os autores, apenas uma pequena parcela do benefício pode ser atribuída à redução da pressão arterial, pois apenas 47% eram hipertensos no momento basal e a redução média na pressão arterial foi pequena (3 e 2 mmHg para as pressões sistólica e diastólica, respectivamente), sugerindo que os efeitos sobre a vasculatura, coração e rins vão além do efeito anti-hipertensivo.

Dos participantes do "HOPE", 3.654 (39,3%) eram diabéticos, sendo avaliados no subestudo "MICRO-HOPE". A idade média destes pacientes era de 65 anos, 37% eram do sexo feminino e 56% tinham história de hipertensão.

Os pacientes tratados com ramipril apresentaram redução de 25% (IC 12–36) no risco de incidência do desfecho primário combinado, de 22% (IC 6–36) no infarto do miocárdio, de 33% (IC 10–50) no acidente vascular cerebral e redu-

ção de 37% (IC 21–51) no risco de morte cardiovascular. Houve prevenção de desfechos relacionados ao diabetes: 24% na incidência de nefropatia clínica e tendência ($p = 0,22$) de redução de 22% na necessidade de terapia por laser para retinopatia diabética.

Interpretação

Os resultados destes estudos têm implicação clínica potencial, mas ainda não claramente delimitada, como acentua, com precisão, editorial que acompanha o estudo "MICRO-HOPE"⁵. O principal motivo é o caráter heterogêneo dos pacientes estudados. Parte do efeito benéfico do ramipril já estava demonstrado em estudos com nosologias específicas, como na prevenção secundária pós-infarto do miocárdio e na prevenção de desfechos renais em pacientes com diabetes melito. A fração de ejeção de 40% como critério de insuficiência cardíaca pode ter incluído uma proporção de pacientes com algum grau relevante de disfunção ventricular, sabidamente beneficiários de inibidores da ECA. A análise de subgrupos mostra um efeito relativamente homogêneo, mas não exclui que pacientes sem alguma indicação anteriormente estabelecida pudessem ter outra indicação consolidada.

Para pacientes com hipertensão arterial o estudo não esclarece dúvidas persistentes. Os principais motivos são não ter sido desenhado para investigar especificamente estes pacientes e ter comparado um anti-hipertensivo com placebo. A comparação entre fármacos para o tratamento da hipertensão arterial, como no "CAPPP"⁶, "STOP-2"⁷ e nos vários estudos em andamento, deve fornecer melhores indicações sobre os anti-hipertensivos de preferência para os pacientes hipertensos em geral e em diferentes condições clínicas. Mesmo para pacientes com diabetes devem-se aguardar resultados de estudos comparativos, como o "UKPDS-39", que não demonstrou superioridade de inibidor da ECA sobre um betabloqueador⁸.

A indicação mais consistente apoiada pelos resultados do "HOPE" aplica-se à prevenção secundária em pacientes com cardiopatia isquêmica. Os mecanismos aventados para o efeito preventivo devem exceder o de redução da pressão arterial, que foi de pequena magnitude. A reprodutibilidade destes efeitos por parte de outros inibidores da ECA requer demonstração específica. O efeito similar de diferentes representantes observado em outros contextos, como na insuficiência cardíaca, sugere que o efeito benéfico pode ser intercambiável.

A inexistência de qualquer efeito preventivo de desfechos por parte da vitamina E no estudo "HOPE" consolidou a idéia de que esta vitamina, um antioxidante, não é eficaz em prevenir desfechos clínicos em pacientes com cardiopatia isquêmica ou diabetes melito. Efeitos preventivos primários que possam eventualmente se instalar a longo prazo ainda não foram pesquisados, mas provavelmente inexistem ou têm pequena magnitude.

1. YUSUF S, PEPINE CJ, GARCES C et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet*, v. 340, p. 1173–1178, 1992.
2. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYÉ LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med*, v. 327, p. 669–677, 1992.
3. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, v. 342, p. 145–153, 2000.
4. GERSTEIN HC, YUSUF S, MANN JFE et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with *diabetes mellitus*: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, v. 355, p. 253–259, 2000.
5. CHATURVEDI N. HOPE and extension of the indications for ACE inhibitors? *Lancet*, v. 355, p. 246–247, 2000.
6. FUCHS FD. O “CAPPP trial”: nova evidência para o tratamento da hipertensão arterial? *Hipertensão*, v. 2, p. 119–122, 1999.
7. FUCHS FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? *Lancet*, v. 355, p. 651, 2000.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS39. *BMJ*, v. 317, p. 713–720, 1998.
9. DAVIS BR, CUTLER JA, GORDON DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens*, v. 9, p. 342–360, 1996.

Estudo com Cozaar® e Hyzaar® no tratamento de pacientes hipertensos da raça negra (afro-americanos)

*John M. Flack et al.
"Wayne State University"
Detroit, EUA*

Resultados desse novo estudo clínico demonstraram que losartan e losartan + hidroclorotiazida produziram significativa redução dos níveis pressóricos diastólicos e sistólicos em hipertensos da raça negra (afro-americanos).

*Estudo apresentado em
Simpósio Internacional
realizado junto à
49ª Sessão Científica
Anual do "American
College of Cardiology"
Anaheim, CA, EUA –
Março/2000*

Apoio

Esquema posológico:

As doses de losartan foram tituladas a quatro semanas de intervalo, a partir de 50 mg/dia para doses maiores ou associação da hidroclorotiazida, se a pressão diastólica permanecesse igual ou superior a 90 mmHg.

Apresentados em simpósio internacional realizado junto à 49ª Sessão Científica Anual do "American College of Cardiology" (Anaheim, CA, EUA – Março/2000), os dados finais da presente pesquisa representaram uma das primeiras comprovações de relevância clínica de que o bloqueador específico de angiotensina II (losartan, com ou sem associação com a hidroclorotiazida) é eficaz no tratamento da hipertensão de pacientes de ambos os sexos da raça negra.

Esses resultados são importantes, pois os indivíduos da raça negra (afro-americanos) desenvolvem hipertensão mais precocemente e suas medidas pressóricas são maiores quando comparadas com as apresentadas pelos indivíduos caucasianos, tornando-os mais vulneráveis às consequências da doença hipertensiva, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência renal.

Características do estudo

O presente estudo foi desenvolvido dentro do caráter multicêntrico, com controle por placebo, envolvendo 440 pacientes da raça negra (afro-americanos), com média de idade de 50 anos, sendo 56% do sexo feminino. Todos os pacientes admitidos no estudo apresentavam hipertensão de leve a moderada, definida como pressão arterial diastólica de 95 a 109

mmHg. Tempo de acompanhamento: 12 semanas.

Os pacientes admitidos no estudo foram distribuídos de forma randômica em três grupos de tratamento:

- Grupo 1 (n = 193)

O tratamento foi iniciado com losartan na dose de 50 mg, em administração única diária, por quatro semanas.

Na quarta semana, se necessário, os pacientes passaram a ter a dose titulada para 100 mg/dia de losartan (n = 131), por um período adicional de quatro semanas.

A seguir, se necessário, os pacientes seguiram novo esquema de titulação da dose para 100 mg + 50 mg, de losartan até o final do estudo.

- Grupo 2 (n = 59)

O tratamento foi iniciado com losartan, na dose de 50 mg, em administração única diária, por quatro semanas.

Na quarta semana, se necessário, os pacientes mudaram para losartan 50 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg, em dose única diária, por outras quatro semanas (n = 41).

Na oitava semana, se necessário, os pacientes tiveram suas doses tituladas para losartan 100 mg + hidroclorotiazida 25 mg, até o final do estudo (n = 22).

- Grupo 3 (n = 188)

Administração de placebo pelo período de 12 semanas.

Resultados confirmaram a eficácia de losartan e losartan + hidroclorotiazida em hipertensos da raça negra

Após as 12 semanas programadas de tratamento, tanto losartan como losartan + hidroclorotiazida reduziram significativamente, em comparação ao placebo, as pressões diastólica e sistólica, dos hipertensos da raça negra incluídos no estudo.

Entre os resultados de maior interesse clínico, destacam-se os seguintes:

- após 12 semanas de administração, na dose única diária de 50 mg, losartan produziu uma redução média da pressão arterial diastólica de 6,7 mmHg em comparação à redução de 3,9 mmHg no grupo placebo ($p \leq 0,01$).

A redução média correspondente na pressão arterial sistólica foi de 6,4 mmHg comparada à redução de 2,3 mmHg no grupo placebo ($p \leq 0,01$).

As diferenças nas reduções médias das pressões arteriais diastólica e sistólica com losartan atingiram, portanto, níveis estatisticamente significantes.

- após 12 semanas de tratamento, a administração de losartan + hidroclorotiazida, em dose única diária, também resultou em diferenças estatisticamente significantes na redução média da pressão arterial diastólica:
 - Grupo losartan/losartan + hidroclorotiazida: redução de 10,8 mmHg ($p \leq 0,01$).
 - Grupo Placebo: redução de 3,9 mmHg.

As reduções médias da pressão arterial sistólica foram:

- Grupo losartan/losartan + hidroclorotiazida: redução de 16,8 mmHg ($p \leq 0,01$).
- Grupo Placebo: redução de 2,3 mmHg.
- Os índices de respondedores às terapêuticas instituídas foram:
 - Grupo losartan: 46%

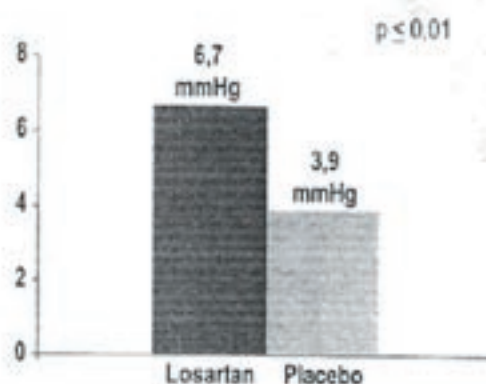
- Grupo losartan/losartan + hidroclorotiazida: 63%

- Grupo Placebo: 27%

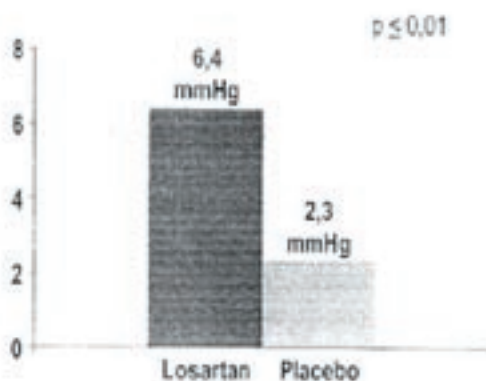
No presente estudo, os índices de respondedores foram definidos como a porcentagem de pacientes com pressão arterial diastólica diminuída para menos de 90 mmHg ou uma PA diastólica ≥ 90 mmHg e com redução de pelo menos 10 mmHg em relação aos valores basais.

Redução média significativa das PAs diastólica e sistólica com losartan, na dose de 50 mg, em dose única diária, após 12 semanas comparado ao placebo

Redução da PA diastólica mmHg

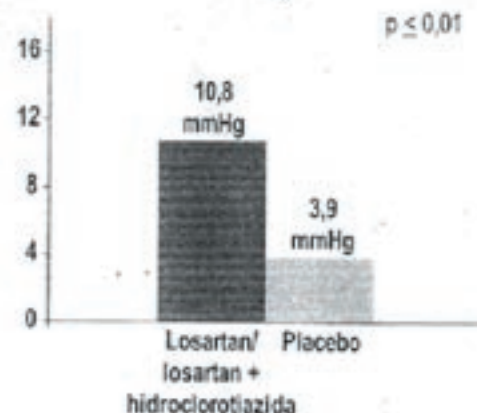


Redução da PA sistólica mmHg

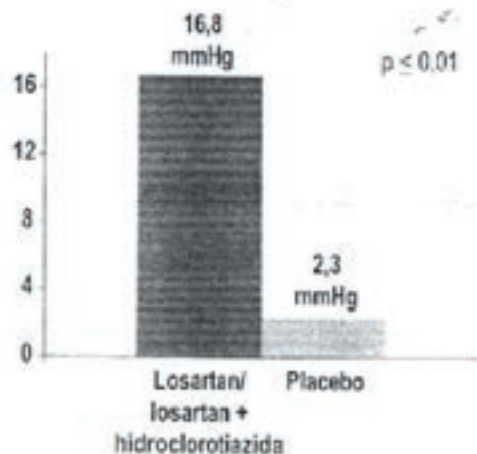


Redução média significativa das PAs diastólica e sistólica com losartan/losartan + hidroclorotiazida, em dose única diária, após 12 semanas comparado ao placebo

Redução da PA diastólica mmHg



Redução da PA sistólica mmHg





**Excelente tolerabilidade
de losartan e
losartan + hidroclorotiazida**

Após as 12 semanas de tratamento, constatou-se que tanto losartan como losartan + hidroclorotiazida foram muito bem tolerados pelos hipertensos de ambos os sexos de raça negra incluídos no estudo.

CONCLUSÕES PRINCIPAIS

Um dos objetivos do presente estudo foi avaliar se losartan e losartan + hidroclorotiazida poderiam reduzir efetivamente as cifras pressóricas elevadas em pacientes hipertensos da raça negra (afro-americanos), uma população que freqüentemente evolui com hipertensão resistente e, em geral, utiliza várias drogas anti-hipertensivas ao mesmo tempo.

Segundo o investigador principal, "os resultados desse estudo validam a hipótese de que um regime com losartan ou losartan associado à hidroclorotiazida representa uma escolha eficaz para reduzir a pressão arterial em pacientes da raça negra".

* Cozaar® e Hyzaar® são marcas registradas de E.I. du Pont de Nemours & Co, Inc, Wilmington, DE, EUA

Material para distribuição exclusiva à classe médica em conjunto com a Revista Hipertensão - Volume 3 - Nº 2 - 2000

BG Cultural

Prod. Gráfica e Editorial: BG Cultural - Rua Ministro Nelson Hungria, 229 - sala 5 - 05690-050 - São Paulo - SP.
Telefax: (0xx11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br. Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães (CRMSP 11243 / MTB 6560).
Assessoria Editorial: Marco Barbato, Edmundo B. Sales Jr., Helena Sordil, Eliane R. Palumbo, Eduardo Vargas Sales. Revisão: Luzia Bonitacio, Marcio Barbosa, Eduardo Passos. Coordenação de Atendimento: Mabel Rigan.
As opiniões emitidas nesta publicação não refletem necessariamente a opinião de Merck Sharp & Dohme.

Prevenção das doenças cardiovasculares

Principais Aspectos na Infância e Adolescência

Autores:

Dra. Isabel Cristina B. Guimarães

Cardiologista Pediátrica, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal da Bahia

Dr. Armênio Costa Guimarães*

Professor Titular de Cardiologia da Universidade Federal da Bahia, Presidente da Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose (LIBHA)

Hoje em dia, o termo *doença cardiovascular* subentende, principalmente, em virtude da elevada prevalência e incidência, hipertensão arterial e doença arterial coronária, bem como suas mais importantes complicações: doença cerebrovascular, mormente do tipo isquêmico, síndromes coronarianas isquêmicas agudas (morte súbita, infarto agudo do miocárdio e angina instável), angina estável e insuficiência cardíaca. Ambas, hipertensão e doença coronária, são, do ponto de vista clínico, consideradas doenças do adulto a partir da metade da vida, em função da idade em que começam a ter maior expressão clínica. Porém, estudos anatomopatológicos, clínicos e epidemiológicos indicam que é possível identificar seus precursores e rastrear os sinais iniciais ainda na infância e adolescência. Tais achados se revestem da maior importância preventiva, pois mostram a possibilidade de mudar o curso natural das doenças pela intervenção sobre esses fatores pre-disponentes.

História natural da aterosclerose

Estudos de autópsia têm demonstrado que o processo aterosclerótico se inicia muitos anos antes do surgimento de suas manifestações clínicas relacionadas ao envolvimento das circulações coronária, cerebral e periférica. Destarte, Cresanta et al.¹ descreveram que Monckberg, examinando a aorta de crianças falecidas durante a Primeira Guerra Mundial, encontrou placas de ateroma e, posteriormente, em 1921, relatou achados semelhantes em 36% das necropsias de jovens com menos de 20 anos de idade. Em 1953, Enos et al.² descreveram doença aterosclerótica em jovens soldados mortos durante a guerra da Coreia. Em 1958, Holman et al.³ relataram, também em estudos de necropsia, que crianças acima de três anos de idade já apresentavam estrias gordurosas na aorta e jovens com 20 anos já apresentavam estrias gordurosas nas artérias coronárias. O estudo Bogalusa demonstrou que a ateromatose da íntima da aorta já estava presente em crianças com níveis de colesterol de 140 a 170 mg/dL⁴. Pelo estudo Muscatine, um estudo clínico prospectivo desenvolvido na mesma área, evidenciou-se que 24% das crianças apresentavam colesterol acima de 200 mg/dL, estando portanto sob elevado risco de já ter ateromatose da aorta, fato preocupante⁵.

Recentemente, Strong et al.⁶ publicaram estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos, mostrando que, de 2.876 autópsias realizadas em cadáveres tendo entre 15 e 34

*Endereço para correspondência:

Av. Garibaldi, 155 - sala 706 - 7º andar
40000-210 - Salvador - BA
Tel.: (0xx71) 245-6612
Fax: (0xx71) 245-6249

anos de idade – brancos e negros, mulheres e homens – todos apresentavam lesões da íntima da aorta, sendo que mais da metade do grupo de 15 a 19 anos tinha estrias gordurosas na coronária direita e que havia um aumento na prevalência e extensão destas lesões no grupo de 30 a 34 anos, evidenciando que o processo da aterosclerose já existe na adolescência e tende a progredir com a idade. Stary⁷ procurou rastrear a lesão aterosclerótica coronariana desde a infância através de dados de necropsia obtidos em mortes de causa variada. Os dados demonstraram que o espessamento da íntima arterial já ocorre nos primeiros anos de vida, acompanhado de migração de monócitos para a subíntima. Na segunda década, começa a haver acúmulo progressivo de material lipídico, o qual já sobressai na superfície íntima em torno dos 15 anos, caracterizando a estria gordurosa, cuja frequência tende a aumentar no fim da década. Dos 20 aos 40 anos as placas tendem a evoluir, aumentando seu conteúdo lipídico e crescendo ainda mais para a luz do vaso. Simultaneamente, ocorre um processo fibroproliferativo às custas das células musculares lisas, migrantes da média, e formação de colágeno, envolvendo o núcleo gorduroso.

O grau de evolução do simples espessamento íntimal para a estria gordurosa e para a placa madura depende de vários fatores, alguns já identificados como fatores de risco causais (hipertensão, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol baixo, diabetes e tabagismo) e outros ainda necessitando de estudos adicionais para uma avaliação mais adequada da sua identificação e controle clínico (hipertrigliceridemia, hiper-homocisteinemia, concentração elevada da lipoproteína (a) [Lp(a)] e partículas LDL pequenas e densas)⁸. A influência desses fatores na extensão das placas fibróticas e estrias gordurosas na aorta e coronárias de infantes e adolescentes ficou evidente no estudo de Berenson et al.⁹ e em 93 participantes do estudo Bogalusa, falecidos de causas variadas, principalmente trauma. Indivíduos com 0, 1, 2, 3 e 4 fatores de risco tinham, respectivamente, 19,1%, 30,3%, 37,9% e 35% da superfície da íntima da aorta coberta com estrias gordurosas (p para tendência = 0,01). Por sua vez, nas artérias coronárias, os mesmos dados eram, respectivamente, 1,3%, 2,5%, 7,9% e 11% para estrias gordurosas (p para tendência = 0,01) e 0,6%, 0,7%, 2,4% e 7,2% para as placas fibrosas (p para tendência = 0,03). A expressão clínica da doença arterial coronária, principal complicação do processo aterosclerótico, depende do equilíbrio das forças que condicionam a maturação da placa. Assim, se predomina o processo de proliferação fibrosa, a placa pode tornar-se progressivamente obstrutiva e vir a condicionar o aparecimento de angina estável; se a formação da capa fibrosa é deficiente e coexiste com um processo inflamatório monocítico intenso, a placa torna-se vulnerável a uma rotura ou fissura na superfície endotelial (placa instável), desencadeando um processo trombótico agudo, cuja intensidade pode estar relacionada a fatores protrombóticos, como elevadas concentrações de fibrinogênio e PAI-1¹⁰. Esta seria a base etiopatogênica das síndromes isquêmicas agudas.

É importante entender que esse ciclo evolutivo da placa aterosclerótica, entre infância e idade adulta, continua a se re-

petir, explicando o aumento do risco absoluto de cardiopatia coronária com a idade. Provavelmente, na faixa etária mais avançada, devido ao envelhecimento endotelial e ao aumento da intensidade e prevalência de fatores de risco como hipertensão e hipercolesterolemia, em vez de durar 30 a 40 anos, o ciclo de maturação da placa passa a durar poucos anos ou mesmo meses em paralelo com a formação de placas mais instáveis.

História natural da hipertensão arterial

Até a segunda metade do século XX, a hipertensão arterial surgida na infância e adolescência era identificada, quase exclusivamente, com condições secundárias como doenças renais (glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica, hipertensão renovascular), coarctação da aorta, ou endocrinopatias. Isso porque o quadro clínico dessas condições e a severidade da hipertensão não deixavam dúvidas quanto à anormalidade das cifras pressóricas. Valores pressóricos em crianças e adolescentes saudáveis, que se situavam nos níveis mais elevados da normalidade, de acordo com a faixa etária, não recebiam a devida atenção clínica. Porém, estudos clínicos prospectivos nessas populações mostraram que pressões situadas no percentil 95% estavam significativamente mais associadas a uma massa ventricular maior e a valores mais elevados de insulina – alterações frequentemente associadas na fisiopatologia da hipertensão arterial primária^{11,12}. Estudos epidemiológicos têm identificado um maior risco para o desenvolvimento de hipertensão na vida adulta em descendentes de hipertensos; da mesma forma, alterações genéticas relacionadas ao sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sido relatadas em hipertensos, sugerindo a intervenção de fatores hereditários. Além disso, estudos retrospectivos em hipertensos primários têm indicado que o desenvolvimento de hipertensão teria relação com baixo peso ao nascer. Embora esses achados ainda precisem de estudos mais controlados para a sua valorização adequada dentro da etiopatogenia da hipertensão arterial primária, fica evidente que, já na infância e adolescência, é possível identificar grupos de risco e intervir em determinados fatores, visando à prevenção da enfermidade.

Fatores de risco de doença cardiovascular na infância e adolescência

Estudos clínicos prospectivos permitiram identificar uma série de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da hipertensão arterial e/ou da doença aterosclerótica do adulto, tais como peso excessivo e obesidade, consumo excessivo de gordura saturada, colesterol, sal e bebidas alcoólicas, aumento do estresse psicológico, inatividade física e consumo insuficiente de potássio, cálcio e magnésio¹³. Mais recentemente, dados clínicos e experimentais têm demonstrado que níveis elevados de colesterol total parecem ter influência na eleva-

ção da pressão arterial através da disfunção endotelial que provocam, com diminuição da capacidade de relaxamento vascular¹⁴.

Esses fatores fisiológicos e bioquímicos são altamente influenciados pelo estilo de vida. Hábitos alimentares inadequados desde a infância predispõem à alteração do perfil lipídico do sangue e, aliados à inatividade física, facilitam o excesso de peso ou a obesidade, levando ao aumento da pressão arterial e da glicemia. O tabagismo, outro aspecto negativo do nosso estilo de vida, é não somente um importante fator de risco causal de doença coronária como também de doença pulmonar crônica obstrutiva e cânceres do trato respiratório e da bexiga. O aparecimento e a progressão da doença cardiovascular estão relacionados à presença e intensidade desses fatores de risco e ao seu tempo de atuação através dos anos. Outro fator importante e que modula o grau de vulnerabilidade do indivíduo aos fatores ambientais é a predisposição genética, caracterizada pela história de doença cardiovascular prematura em parentes do primeiro grau (antes dos 55 anos para os homens e dos 65 anos para as mulheres).

Dislipidemias

A determinação do perfil lipídico do sangue é mandatória em crianças maiores de dois anos de idade que têm um parente do primeiro grau com história de doença arterial coronária ou equivalente (doença arterial periférica ou carotídea sintomática, aneurisma da aorta abdominal) que seja prematura (antes dos 55 anos no homem e dos 65 anos na mulher), assim como presença de dislipidemia familiar, pancreatite aguda, xantomatose, diabetes melito, hipertensão e obesidade. Os valores desejáveis para o perfil lipídico entre 2 e 19 anos de

idade encontram-se na tabela 1. O diagnóstico de dislipidemia familiar em parentes adultos do primeiro grau tem como base valores para o colesterol total ≥ 240 mg/dL, HDL-colesterol < 35 mg/dL e triglicérides > 400 mg/dL, podendo estas alterações ocorrerem isoladas ou associadas¹⁵.

Valores limítrofes ou elevados do perfil lipídico exigem a repetição do exame com intervalo de cerca de duas semanas. Uma vez confirmado o diagnóstico laboratorial de dislipidemia, deverão ser afastadas causas secundárias.

Entre as principais causas de dislipidemia na criança e no adolescente estão os defeitos genéticos, principalmente as hipercolesterolemias familiares homozigóticas (forma rara, 1:1 milhão) e heterozigóticas (mais freqüente, 1:500 mil), acarretando aumento significativo do nível de colesterol. A outra forma seria a primária poligênica, em que fatores ambientais, como alimentação com baixo teor de fibra e alto teor de gordura saturada e a obesidade têm papel importante.

Crianças com colesterol total maior ou igual a 170 mg/dL devem ser acompanhadas. Podemos considerar crianças de risco moderado aquelas com LDL-colesterol entre 110 a 129 mg/dL e de alto risco aquelas com LDL-colesterol maior ou igual a 130 mg/dL. No Brasil, um estudo multicêntrico, randomizado, de uma população assalariada, incluindo 8.405 indivíduos, mostrou, no grupo etário de 14-19 anos de idade ($N = 303$), valor médio para o colesterol total de 161,4 mg/dL e prevalência de colesterol ≥ 200 mg/dL de 5,6% (4,6% de 220-239 mg/dL e 1,0% ≥ 240 mg/dL)¹⁶. Estes percentuais indicam a necessidade de mais atenção na detecção de dislipidemia nessa faixa etária.

A redução dos níveis de colesterol deve ter uma abordagem de saúde pública para abranger a população de maneira genérica e um acompanhamento individual para aqueles pa-

TABELA 1

VALORES DE REFERÊNCIA DE CT, LDL-C, HDL-C E TG ENTRE 2 E 19 ANOS DE IDADE

Valores (mg/dL)				
Lípides	Idade	Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
CT	—	< 170	170 – 199	≥ 200
LDL-c	—	< 110	110 – 129	≥ 130
HDL-c*	< 10	≥ 40	—	—
	10 – 19	≥ 35	—	—
TG*	< 10	≤ 100	—	> 100
	10 – 19	≤ 130	—	> 130

* Valores referenciais de acordo com as recomendações de Kwiterovich¹⁷.

cientes de alto risco. A estratégia de saúde pública se baseia no fato de que o principal fator predisponente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares reside no estilo de vida inadequado, principalmente no que concerne ao aspecto nutricional (alta ingestão de colesterol, gordura saturada e dieta hipercalórica). Por isso, as estratégias de saúde pública para melhorar a qualidade da alimentação, equilibrar seu valor calórico e aumentar a atividade física devem ser implementadas.

Em nível individual, o médico deve enfatizar o uso da dieta fase I da "American Heart Association – AHA" para as crianças acima de dois anos de idade. A dieta é constituída por 30% do valor energético total (VET) sob a forma de gordura, com menos de 10% de gordura saturada e menos de 300 mg/dL de colesterol por dia. O teor de carboidratos fica em torno de 50% a 55% e de proteínas entre 20% e 15% do VET. Há uma tendência a privilegiar as gorduras monoinsaturadas na composição lipídica da dieta em virtude da sua ação neutra ou elevadora do HDL-colesterol e redutora dos triglicérides. Em indivíduos com dislipidemia mista ou hipertrigliceridemia, um melhor efeito sobre o perfil lipídico pode ser conseguido com dietas ricas em monoinsaturados (óleo de oliva ou de amendoim) e redução correspondente dos carboidratos. Nesses casos, a composição do VET passaria a 34% em gordura, dos quais menos de 10% em gordura saturada e 26% a 28% em gordura monoinsaturada, e 46% a 51% em carboidratos, a depender das necessidades protéicas.

Os pacientes de alto risco que não apresentarem redução dos níveis do LDL-c abaixo de 130 mg/dL, deverão passar da fase I para a fase II da dieta da "AHA", com ingestão de colesterol total abaixo de < 200 mg/dL por dia e o percentual de gordura saturada abaixo de 7% do VET. Estudos demonstram uma redução dos níveis de colesterol em torno de 5% a 20% apenas com dieta, o que confere uma redução substancial de risco¹⁵.

O tratamento com droga deve ser reservado para os casos de crianças de alto risco, acima de dez anos de idade com LDL-colesterol > 190 mg/dL, LDL-colesterol > 160 mg/dL e dois ou mais fatores de risco ou na presença de doença aterosclerótica manifesta e LDL-colesterol > 130 mg/dL. Das medicações disponíveis para o tratamento, a mais recomendável é a colestiramina, resina sequestrante de ácidos biliares que não apresenta efeitos sistêmicos. A experiência com as vastatinas ainda é limitada, mas podem ser usadas em casos de hipercolesterolemia familiar com colesterol total > 300 mg/dL ou na presença de doença aterosclerótica, nos quais os tratamentos anteriores não obtiveram resultados satisfatórios. Existem apenas estudos com a lovastatina em adolescentes do sexo masculino, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Deve-se lembrar sempre o risco do seu uso em adolescentes do sexo feminino na fase reprodutiva. O ácido nicotínico apresenta altos índices de intolerância, limitando o seu uso¹⁵.

O objetivo do tratamento é atingir um valor do LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL ou abaixo de 130 mg/dL em casos de menor risco.

Hipertensão

A prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes é estimada entre 2% a 13%, com dados brasileiros revelando 6% a 8%¹⁷. A medida da pressão arterial, com manguito e técnica apropriadas, deve fazer parte do exame clínico de crianças e adolescentes. Esta atitude propicia a identificação de valores pressóricos entre os percentis 90% e 95% (faixa normal limítrofe) e acima do percentil 95%, os quais definem hipertensão se confirmados em três determinações sucessivas em épocas distintas. Esses valores variam de acordo com a idade, sexo e percentil de altura, os quais estão devidamente tabulados^{17,18}. Isto permite vigilância e intervenção precoce com medidas preventivas não-farmacológicas e terapêuticas, quando indicadas. Em indivíduos considerados de alto risco de desenvolverem hipertensão, como filhos de hipertensos, obesos e diabéticos, deve-se realizar medida anual da pressão arterial ou a intervalos menores, se necessário.

As principais medidas não-farmacológicas a serem utilizadas incluem controle do peso, modificações no estilo alimentar, aumento na atividade física, incluindo exercício aeróbico regular, pelo menos três vezes por semana, com 30 a 60 minutos de duração, redução ou abolição do consumo de bebidas alcoólicas e interrupção do tabagismo, do uso de anticoncepcionais orais, de drogas (particularmente a cocaína) e hormônios anabolizantes. As modificações alimentares incluem a adoção da dieta fase I da "AHA", com ajuste do VET para o peso ideal, redução da ingestão de sal para menos de 6 g/dia (incluindo o sal natural dos alimentos) e aumento da ingestão de cloreto de potássio para 6 a 8 g/dia¹⁷.

Casos de hipertensão moderada ou grave ou sintomática com resposta insatisfatória ao tratamento não-farmacológico, presença de lesões de órgãos-alvo e/ou diabetes melito tipo I requerem tratamento medicamentoso. A escolha dos medicamentos obedece aos critérios usados para os adultos, com as seguintes ressalvas:

- não usar inibidores da ECA ou dos receptores do tipo AT1 da angiotensina II em adolescentes femininas em idade fértil;
- não usar betabloqueadores em asmáticos e ter cuidado com o seu uso em atletas (limitação da capacidade física) e em adolescentes com vida sexual ativa¹⁷.

Fumo

O fumo é um fator de risco cardiovascular independente para infarto agudo do miocárdio, morte súbita, doença vascular cerebral e periférica cujo controle reduz o risco futuro de desenvolver doença arterial coronária⁸.

Não existe uma razão específica para que um indivíduo inicie o hábito de fumar, mas o que leva uma criança ou adolescente ao tabagismo é basicamente o aspecto social, por fazer parte de um grupo de amigos que fumam,

pais que fumam, ou querer mostrar maturidade. O baixo nível sócio-econômico e cultural também favorece a prática do tabagismo. Além disso, existe um forte apelo através das campanhas publicitárias, mostrando que as pessoas que fumam são mulheres e homens bonitos, de sucesso. O uso do cigarro pelos adolescentes nos Estados Unidos está em franca ascensão. Estima-se que 31% dos alunos do ensino médio fumem regularmente, comparado com 27% a 28% cinco anos atrás. Estratégias de saúde pública têm sido preconizadas para a supressão do tabagismo.

Dentre os muitos males diretos do tabagismo está o favorecimento de um perfil lipídico de risco, com aumento dos níveis de triglicérides, VLDL e LDL-colesterol e redução dos níveis de HDL-colesterol em indivíduos de 8 a 19 anos, à semelhança do que ocorre em adultos¹⁹. O fumo passivo também causa alterações nos fatores de risco das crianças. Moskowitz et al.²⁰ encontraram alterações no transporte de oxigênio e na composição das lipoproteínas em crianças expostas ao fumo passivo, apresentando níveis elevados de 2,3 difosfoglicerato no sangue relacionados ao aumento dos níveis de tiocianato. Observaram também que, nos meninos expostos ao fumo passivo, o nível do HDL-colesterol era mais baixo do que naqueles não-expostos.

A nicotina tem uma natureza aditiva, e o melhor tratamento para o fumo é nunca iniciá-lo. A "FDA", dos Estados Unidos, declarou o tabagismo uma doença pediátrica, e os esforços do ponto de vista de saúde pública têm como base a educação. Os programas devem incluir palestras em escolas sobre as conseqüências do fumo, avisos nos pacotes de cigarro sobre seus efeitos deletérios e também campanhas educativas.

Para adolescentes de alto risco, ainda não existe uma estratégia específica de supressão do tabagismo, já que não há estudos demonstrando o uso dos suplementos de nicotina (adesivos ou goma de mascar) nessa faixa etária. Nesses casos, cabe ao médico alertar sobre os efeitos agudos imediatos desencadeados pelo cigarro (aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial) e sobre os efeitos tardios que podem vir a comprometer precocemente a saúde na vida adulta. O aconselhamento e apoio psicológico continuado em tal situação são fundamentais para ajudá-los a deixar de fumar.

Obesidade e atividade física

O reconhecimento de que a obesidade e o sedentarismo são fatores de risco que predisõem à hipertensão, dislipidemia e diabetes melito tipo 2 tem aumentado, assim como a necessidade do seu controle para a prevenção das doenças cardiovasculares. Estudos demonstram que a taxa de mortalidade por doença cardiovascular é menor nos indivíduos que praticam exercício físico regular em relação àquela dos indivíduos sedentários. A relação entre obesidade e doença cardiovascular tem sido estabelecida através de estudos que mostram correlação entre adiposidade, in-

tolerância à glicose e desenvolvimento de aterosclerose no jovem²¹. Nesses casos, a presença de aterosclerose coexiste com níveis sanguíneos elevados de insulina e triglicérides e baixos de HDL-colesterol, aumento da pressão arterial e reatividade vascular alterada, caracterizando a presença de disfunção endotelial²².

A prevalência da obesidade na população é alta e vem aumentando, principalmente entre crianças e adolescentes, nos últimos trinta anos²³. Uma revisão de oito estudos prospectivos concluiu que um terço das crianças na faixa pré-escolar e mais da metade das crianças na faixa escolar se tornam adultos obesos, sendo o risco duas vezes maior na criança obesa. A obesidade tem um caráter heterogêneo, com vários fatores contribuindo para a manutenção de um balanço energético excessivamente positivo. Dentre eles estão dieta com alto teor de gordura, baixa taxa metabólica de repouso para uma determinada massa corpórea, elevada sensibilidade à insulina e principalmente inatividade física. A influência dos avanços tecnológicos no nosso estilo de vida tem causado redução significativa no gasto energético diário, constituindo um fator determinante no quadro epidêmico da obesidade. Quanto à probabilidade da obesidade infantil manter-se na vida adulta, parece depender de fatores como a faixa etária do desenvolvimento da obesidade e hereditariedade. Assim, Whitaker et al.²⁴ demonstraram que crianças obesas, abaixo dos três anos de idade e sem pais obesos, têm um baixo risco de obesidade quando adultos, enquanto crianças obesas acima dessa faixa etária têm alta probabilidade de continuarem obesas na idade adulta, independentemente de pais obesos ou não. Porém, quando os pais são obesos, o risco de se tornarem adultos obesos duplica, independentemente da criança ter sido ou não obesa abaixo dos dez anos de idade.

Para determinarmos se uma criança ou adolescente é obesa, precisamos determinar peso, altura e índice de massa corpórea (peso em kg/altura em m²) e correlacionarmos com tabelas já estabelecidas para a faixa etária. Aquelas que se encontram no percentil 85 são consideradas com excesso de peso e acima do percentil 95, obesas.

Medidas de caráter preventivo devem ser preconizadas para crianças e adolescentes obesos, principalmente aqueles com pais obesos. As medidas incluem mudanças no estilo de vida, como estímulo à atividade física (caminhar, andar de bicicleta, jogar bola, natação etc.) e também dieta balanceada, com redução na ingestão de alimentos com alto teor energético, sobretudo gorduras saturadas. As indicações para terapia farmacológica ou tratamento cirúrgico da obesidade nessa faixa etária ainda não estão estabelecidas.

Considerações finais

A prevenção das doenças cardiovasculares deve ter seu início na infância. Estratégias de saúde pública para reduzir o tabagismo, melhorar a qualidade da alimentação e estimular a atividade física são fundamentais para todas as crianças e adolescentes, no intuito de reduzir o risco cardiovascular da po-

pulação. A comunidade de profissionais da saúde deve ajudar na divulgação de medidas para um estilo de vida saudável, seja em consultórios, postos de saúde, escolas e no âmbito social. Crianças e adolescentes de alto risco para doenças cardiovasculares devem ser identificados através da história clínica (história familiar positiva para doença cardiovascular e/ou dislipidemia e diabetes melito tipo 2, e história pessoal de tabagismo e sedentarismo), exame físico (peso, altura e pressão arterial), determinação do perfil lipídico, glicemia em jejum e pós-prandial, e HbA_{1c}; também devem receber atenção especial com orientação dietética, estímulo à atividade física, supressão do fumo e, se necessário, tratamento farmacológico

co para controle dos níveis pressóricos ou da dislipidemia. Além disso, devem ter acompanhamento permanente, pelo menos anual, a depender do risco clínico. Casos de difícil controle e/ou portadores de patologia cardiovascular devem ter acompanhamento especializado.

Ao concluirmos este artigo, é importante uma mensagem que deve ser transmitida e implementada entre pais e educadores, os quais têm um papel relevante na modulação dos hábitos alimentares dos filhos e alunos. Assim, todo esforço preventivo na infância e adolescência deve incluir a participação desses segmentos, sem o que pode ter comprometida sua eficiência.

Referências bibliográficas

1. CRESANTA JL, BURKE GL, DOWNEY AM, FREEDMAN DS, BERENSON GS. Prevenção da aterosclerose na infância. *Clin Pediatr Am Norte*, v. 4, p. 879-903, 1986.
2. ENOS WF, HOLMES RH, BEYER J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea (landmark article). *JAMA*, v. 256, p. 2859-2862, 1986.
3. HOLMAN RL, MCGILL JR HC, STRONG JP, GEER JC. The natural history of atherosclerosis. *Am J Pathol*, v. 34, p. 209-235, 1958.
4. BERENSON GS, WATTIGNEY WA, TRACY RE. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy; the Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*, v. 70, p. 851-858, 1992.
5. LAUER RM, CONNOR WE, LEAVERTON PE, REITER MA, CLARK WR. Coronary heart disease risk factors in school children: The Muscatine Study. *J Pediatr*, v. 86, p. 697-706, 1975.
6. STRONG JP, GRAY TM, TRACY RE, NEWMAN III WP, HERDERICK EE. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA*, v. 281, nº 8, p. 727-735, 1999.
7. STARY HC. The evolution of human atherosclerotic lesions. New Jersey: USA, Merck & Co, 1993.
8. GRUNDY SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation*, v. 100, p. 988-998, 1999.

9. BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W, NEWMAN III, WP, TRACY RE, WATTINGNEY WA, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*, v. 338, p. 1650-1656, 1998.
10. BURKE AP, FARBA, MALCOM GT, LIANGY, SMIALEK J, VIRMANI R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Eng J Med*, v. 336, p. 1276-1282, 1997.
11. POZZAN R, BRANDÃO AA, DA SILVA SL, BRANDÃO AP. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight, and high blood pressure in young adults: the Rio de Janeiro Study. *Hypertension*, v. 30, p. 650-653, 1997.
12. BRANDÃO AA, POZZAN R, ALBANESI FILHO FM, BRANDÃO AP. Role of anthropometric indexes and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents. The Rio de Janeiro Study. *Hypertension*, v. 26, p. 1190-1194, 1995.
13. REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 6. Public Health Service National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute. November 1977. NIH Publication nº 98 - 4080. *Report*.
14. GOODE GK, HEAGERTY AM. *In vitro* responses of human peripheral small arteries in hypercholesterolemia and effects of therapy. *Circulation*, v. 91, p. 2898-3203, 1995.
15. II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS. Detecção, avaliação, tratamento. *Arq Bras Cardiol*, v. 67, p. 1-16, 1998.
16. GUIMARÃES AC, LIMA M, MOTA E et al. The cholesterol level of a selected Brazilian salaried population: biological and socioeconomic influences. *CVD Prevention*, v. 1, p. 306-17, 1998.
17. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, 3ª. Campos do Jordão, SP, Departamento de Hipertensão Arterial, Fevereiro de 1998.
18. NATIONAL Heart, Lung and Blood Institute: update on the 1987 Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, v. 98, p. 649, 1996.
19. PATHOBIOLOGICAL determinants of atherosclerosis in Youth Writing Group: relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from PDAY Research Group. *JAMA* v. 264, p. 3018-3024, 1990.
20. NEUFELD EJ, MIETUS-SNYDER M, BEISER AS, BAKER AL, NEWBURGER JW. Passive cigarette smoking and reduced HDL cholesterol in children with high-risk lipid profile. *Circulation*, v. 96, p. 1403-1407, 1977.
21. MCGILL HC JR, MCMAHANA, MALCOLM GT et al. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 15, p. 431-440, 1995.
22. ROCCHINI AP. Adolescent obesity and hypertension. *Pediatr Clin North Am*, v. 60, p. 81-92, 1993.
23. GIDDING SS, LEIBEL RL, DANIELS S et al. Understanding obesity in youth. *Circulation*, v. 94, p. 3383-3387, 1996.
24. WHITAKER RC, WRIGHT JA, PEPE MS et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med*, v. 337, p. 869-873, 1997.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial em crianças e adolescentes

Autores:

Dra. Vera H. Koch

*Mestre e Doutora em Medicina
Chefe da Unidade de Nefrologia
Pediátrica – I, Criança – Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo*

Dr. Décio Mion Jr.*

*Professor Livre-Docente, Chefe da Unidade de
Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo*

A experiência pediátrica com a avaliação da pressão arterial pela técnica da monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) é restrita porque se iniciou nos anos 80, apresentando resultados iniciais confiáveis e reproduzíveis¹⁻². Dados de MAPA em crianças têm demonstrado boa correlação com idade cronológica, altura, peso e frequência cardíaca, além de boa reprodutibilidade. As médias sistólicas e diastólicas na vigília apresentam geralmente valores mais elevados quando comparados aos obtidos por medida casual, enquanto as médias pressóricas sistólicas e diastólicas durante o sono mostram valores inferiores àqueles obtidos casualmente.

Belsha et al.⁶ compararam através da MAPA o perfil da pressão arterial diurna e noturna de crianças e adolescentes normotensos e hipertensos, demonstrando que os pacientes hipertensos apresentam médias pressóricas mais elevadas, com perfil pressórico de 24 horas semelhante ao de seus pares normotensos.

A avaliação, pela metodologia da MAPA, de crianças e adolescentes com doenças de base com risco associado de desenvolvimento de hipertensão arterial tem sido descrita como promissora em pacientes com diabetes melito insulino-dependente⁷, doença policística autossômica dominante⁸, insuficiência renal crônica dialítica^{9,10} e em pacientes transplantados renais¹¹. Nessas situações clínicas a MAPA tem se mostrado mais útil para o diagnóstico e manejo da hipertensão arterial do que a pressão arterial de consultório, por fornecer dados sobre alterações do perfil pressórico durante o sono, reclassificar pacientes quanto ao diagnóstico de pressão arterial obtido pela medida em consultório e apresentar maior correlação com o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo.

*Endereço para correspondência:

Escola de Enfermagem da USP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419
05403-000 - São Paulo - SP
Telefax: (0xx11) 3066-7564
E-mail: demionjr@originet.com.br

Em pacientes submetidos à terapêutica anti-hipertensiva, a MAPA tem contribuído para a avaliação da eficácia terapêutica nas 24 horas, permitindo observar se o medicamento administrado exerce efeito hipotensor adequado e se tal efeito se mantém ao longo do dia, durante diferentes atividades do paciente. Tallian et al.¹² utilizaram a metodologia da MAPA para avaliação da eficácia e segurança da amlodipina em dose única diária em 21 crianças e adolescentes hipertensos, com idade média de 13 anos. O estudo confirmou a eficácia e a segurança da medicação na faixa etária pediátrica, além de sugerir que crianças menores necessitam de doses maiores da medicação para controle adequado dos níveis pressóricos.

A metodologia da MAPA é também utilizada para o diagnóstico da hipertensão do avental branco, definida como a coexistência, no mesmo paciente, de valores normais de pressão arterial por MAPA ou medida domiciliar e valores pressóricos persistentemente elevados durante a consulta médica¹³. Tal condição clínica parece ser devida a uma reação condicionada de "alarme" deflagrada repetidamente pela consulta médica. A hipertensão do avental branco, considerada por alguns pesquisadores como semelhante à condição de normotensão¹⁴, parece estar patogenicamente associada à hipertensão arterial essencial¹⁵, mostrando-se relacionada à presença de antecedentes familiares de hi-

pertensão arterial, à tendência de elevação dos níveis sanguíneos de insulina, colesterol e triglicérides¹⁶, com potencial desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo¹⁶. Os pacientes não necessitariam de terapêutica farmacológica para hipertensão arterial, mas mereceriam aconselhamento quanto a hábitos dietéticos e condicionamento físico, além de acompanhamento geral de saúde¹⁵.

Tivemos oportunidade de descrever seis adolescentes com diagnóstico de hipertensão arterial através de medida casual de pressão arterial, em consultório, classificados posteriormente como normotensos através da MAPA¹⁷. A análise da história clínica dos pacientes demonstrou que as pacientes 1, 2, 3 e 4 eram adolescentes sem antecedentes morbidos de nota, com diagnóstico de hipertensão arterial firmado em consulta pediátrica de rotina. A hipertensão arterial apresentava caráter persistente na paciente 1 e lábil nas demais. A paciente 5 apresentava história de episódios convulsivos esporádicos desde dois anos de idade, não fazendo uso de medicação anticonvulsivante. O paciente 6 relatava antecedente de cefaléia do tipo enxaqueca, de ocorrência esporádica, desde dez anos de idade. Os pacientes 5 e 6 apresentavam hipertensão arterial persistente em consultório. Os dados dos pacientes quanto a sexo, idade, etnia, presença de antecedentes familiares de primeiro grau para hipertensão arterial e características antropométricas estão agrupados na tabela 1.

TABELA 1

DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A SEXO, IDADE, ETNIA, PRESENÇA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL, PESO DE NASCIMENTO (NASC) E CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ATUAIS

Pt	AF	Etnia	Sexo	Idade (anos)	Peso NASC (g)	Peso atual (Kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)
1	+	N	F	16,2	4.500	68,6	160	26,9
2	-	B	F	16,7	2.900	92	166,5	33,2
3	+	N	F	17,7	3.100	69,3	165	25,5
4	+	B	F	13,8	2.650	72,1	164	26,8
5	+	B	F	12,2	2.080	81,2	152,5	35,2
6	-	N	M	13,8	3.680	80	179	25

Pt = paciente; AF = antecedente familiar de hipertensão; N = negro; B = branco; F = feminino; M = masculino

**DADOS COMPARATIVOS ENTRE PA MEDIDA EM CONSULTÓRIO (CONS),
PA PRÉ-MONITORIZAÇÃO (PRÉ-MAPA),
MÉDIAS PRESSÓRICAS DA MAPA NA VIGÍLIA E NO SONO E
PA DEFINIDA PARA O PERCENTIL 95 PARA IDADE, SEXO E PERCENTIL DE ESTATURA¹⁹**

Pt	P95	CONS	Pré-MAPA	MAPA Vigília	MAPA Sono
1	128/84	130 90	126 74	116 75	109 66
2	130/85	130 85	130 90	118 76	100 56
3	130/85	130 75	118 74	123 74	109 56
4	126/82	130 90	132 96	118 76	106 59
5	123/80	130 90	118 76	112 67	112 60
6	130/84	120 90	126 74	122 71	107 59

A pressão arterial de consultório foi avaliada após repouso de cinco minutos, em posição sentada, por método auscultatório, no braço direito apoiado ao nível do coração, utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide calibrado. Definiu-se como pressão sistólica o valor da pressão arterial correspondente à fase I de Korotkow (K1) e como pressão diastólica o valor correspondente à fase V de Korotkow (K5)¹⁸. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da fórmula $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 (\text{m})$. As curvas do "National Center for Health Statistics- NCHS"¹⁹ foram adotadas como valores referenciais para peso e estatura.

Após avaliação clínica foi realizada MAPA no Ambulatório da Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas, Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por equipamento oscilométrico (SpaceLabs 90207; Redmond, Washington, EUA). Antes da instalação do monitor, a pressão arterial do paciente foi medida após cinco minutos de repouso, por método auscultatório, respeitando-se a padronização técnica descrita acima. A medida de pressão arterial, à qual nos referiremos como pressão pré-monitorização, foi utilizada como base para verificação da calibração do monitor. Os dados comparativos entre a PA medida em consultório, PA pré-monitorização, médias pressóricas da MAPA na vigília e no sono e a PA definida para o percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura¹⁹ estão compilados na tabela 2. Os dados complementares da avaliação dos relatórios de MAPA desses pacientes são apresentados na tabela 3.

Como parte do protocolo de investigação de hipertensão arterial os pacientes foram submetidos aos seguintes exames: hemograma completo, uréia, creatinina, eletrólitos, colesterol, triglicérides, glicemia de jejum, urina tipo 1, ultra-sonografia de rins e vias urinárias, ecodopplercardiograma bidimensional (Aloka SSD 2000, transdutores de 2,5; 3,5 e 5 mHz) e fundoscopia. A análise dos exames laboratoriais dos pacientes descritos mostrou hipercolesterolemia/ hipertrigliceridemia em uma paciente. A pesquisa de órgãos-alvo pela ecodopplercardiografia bidimensional e pela fundoscopia foi negativa em todos os casos.

A prevalência de hipertensão arterial significativa na criança parece ser inferior a 2%²⁰. A morbidade associada à hipertensão arterial na faixa etária pediátrica é ainda pouco conhecida. O peso ao nascer, o incremento de peso entre a infância e a idade adulta e a presença de antecedentes familiares positivos para hipertensão arterial têm sido valorizados como fatores preditivos de hipertensão arterial no adulto. Curhan et al.²¹, avaliando 160 mil enfermeiras participantes do "Nurses Health Study", demonstraram que, nesta população a ocorrência de peso de nascimento inferior a 2.500 gramas se associou a um risco 40% maior de desenvolvimento de hipertensão na idade adulta. Lauer et al.²² acompanharam 2.445 escolares de 7 a 18 anos da cidade de Muscatine, Iowa, com medidas bianuais de peso, estatura, prega cutânea tricipital e pressão arterial, entre outras, repetidas posteriormente aos 20 e 30 anos de idade,

**ANÁLISE DA MAPA À QUEDA PRESSÓRICA (QP)
SISTÓLICA (S) E DIASTÓLICA (D) NO SONO, À CARGA PRESSÓRICA (CP),
SISTÓLICA E DIASTÓLICA NA VIGÍLIA (VIG) E NO SONO (SONO)
E À MÉDIA DE FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) NA VIGÍLIA E NO SONO**

Pt	QPS/QPD (%)	CPS/CPDVIG (%)	CPS/CPD SONO (%)	FCVIG/SONO (bpm)
1	6,0 / 12,0	7,9 / 14,2	15,4 / 3,8	81 / 62
2	15,3 / 26,3	11,1 / 9,5	2,8 / 2,8	91 / 72
3	11,0 / 24,3	35,9 / 11,5	3,0 / 0,0	87 / 71
4	10,1 / 22,3	28,9 / 22,0	14,3 / 0,0	90 / 68
5	0,0 / 10,5	11,8 / 11,8	60,7 / 7,1	74 / 62
6	12,3 / 16,9	17,6 / 5,9	5,9 / 0,0	84 / 71

demonstrando que a pressão arterial do adulto correlaciona-se com a pressão arterial da criança, com seu peso e com o ganho no índice de massa corpórea observado entre a infância e a idade adulta. Dados do estudo também mostraram que meninos acima de 12 anos e meninas acima de 14 anos, com antecedentes familiares positivos para hipertensão arterial, apresentam níveis pressóricos sistólicos e diastólicos mais elevados do que aqueles sem familiares hipertensos.

A prevalência da hipertensão do avental branco em Pediatria é pouco conhecida. Hornsby et al.²³ mostraram que 15 de 34 (44%) adolescentes diagnosticados como hipertensos em consultório confirmaram-se como hipertensos do avental branco pela MAPA. O estudo demonstrou também que hipertensos confirmados e hipertensos do avental branco apresentaram peso corpóreo substancialmente mais elevado do que adolescentes normotensos.

Os pacientes descritos nesse trabalho confirmam a existência de casos de hipertensão do avental branco na população pediátrica adolescente. Curiosamente, quatro dos seis pacientes hipertensos, segundo medidas realizadas pelo médico, apresentaram valores normais de pressão arterial medidos pela enfermeira do Ambulatório da Liga de Hipertensão previamente à instalação da MAPA. Dois pacientes, por outro lado, apresentaram níveis pressóricos ainda mais elevados quando medidos pela enfermeira, demonstrando que o fenômeno da hipertensão do avental branco parece ser uma reação de alerta mista dirigida ao ambiente e ao observador.

A MAPA foi bem tolerada, os pacientes descritos apresentaram médias pressóricas sistólicas e diastólicas e médias de frequência cardíaca, na vigília e no sono, consideradas normais quando comparadas a dados de estudos pediátricos em população normal²⁴. Devemos, no entanto, observar que os pacientes 1 e 5 apresentaram valores de queda noturna sistólica mais baixos do que o esperado³, respectivamente 6% e 0%. A paciente 5 demonstrou também valor elevado de carga pressórica sistólica no sono, equivalente a 60,7%. A implicação prognóstica desses achados em adolescentes necessita de avaliação seriada e prospectiva.

A análise dos fatores preditivos para hipertensão arterial em nossa casuística mostra presença de antecedentes familiares de primeiro grau para hipertensão arterial em quatro pacientes, peso ao nascer < 2.500 g em 1; IMC sugestivo de tendência à obesidade em quatro pacientes, compatível com o diagnóstico de obesidade em dois casos (> 30 kg/m²). Dentre os fatores de risco fisiopatologicamente associados à hipertensão arterial pudemos detectar hipercolesterolemia / hipertrigliceridemia em um paciente.

Em conclusão, nossa casuística mostra-se consoante com a tendência do conhecimento atual de encarar a hipertensão do avental branco como uma entidade intermediária à normotensão e à hipertensão arterial estabelecida, merecedora de acompanhamento clínico cuidadoso, baseado nos princípios da terapêutica não-farmacológica da hipertensão arterial.

1. LURBE E, AGUILAR F, GOMEZ A, TACONS J, ALVAREZ V, REDON J. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Hypertens*, v. 11, Suppl 5: S288-S289, 1993.
2. LURBE E, REDON J, LIAO Y, TACONS J, COOPER R S, ALVAREZ V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens*, v. 12, p. 1417-1423, 1994.
3. PORTMAN RJ, YETMAN RJ. Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatr Nephrol*, v. 8, p. 367-376, 1994.
4. SOERGEL M, KIRSCHTEIN M, BUSCH C, DANNE T, GELLERMANN J, HOLL R, KRULL F, REICHERT H, REUSZ G, RASCHER W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*, v. 130, p. 178-184, 1997.
5. KOCH VH, COLLI A, SAITO MI, RUFFO P, CARDOSO R, IGNEZ EA, OKAY Y, MION JR D. Monitorização ambulatorial de pressão arterial em adolescentes normais. *Arq Bras Cardiol*, v. 69, p. 41-46, 1997.
6. BELSHA CW, SPENCER III HJ, BERRY PL, PLUMMER JK, WELLS TG. Diurnal blood pressure patterns in normotensive and hypertensive children and adolescents. *J Hum Hypertens*, v. 11, p. 801-806, 1997.
7. SOCHETT EB, POON I, BALFE W, DANEMAN D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetic Complications*, v. 12, p. 18-23, 1998.
8. SEEMAN T, SIKUT M, KONRAD M, VONDRICHOVA H, JANDA J, SCHARER K. Blood pressure and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, v. 11, p. 592-596, 1997.
9. LINGENS N, SOERGEL M, CHANTAL L, BUSCH C, LEMMER B, SCHÄRER K. Ambulatory blood pressure monitoring in paediatric patients treated by regular haemodialysis and peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*, v. 9, p. 167-172, 1995.
10. KOCH VH, FURUSAWA E, IGNEZ E, OKAY Y, MION JR D. Ambulatory blood pressure monitoring in chronically dialysed pediatric patients. *Blood Pressure Monit*, v. 4, p. 213-216, 1999.
11. CALZOLARIA, GIORDANO U, MATTEUCCI MC, PASTORE E, TURCHETTA A, RIZZONI G, ALPERT B. Hypertension in young patients after renal transplantation: ambulatory blood pressure monitoring versus casual blood pressure. *Am J Hypertens*, v. 11, p. 497-501, 1998.
12. TALLIAN KB, NAHATA MC, TURMAN MA, MAHAN JD, HAYES JR, MENSTER MI. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol*, v. 25, p. 899-909, 1995.
13. VERDECCHIA P, PORCELLATI C. White coat hypertension. *G Ital Cardiol*, v. 25, p. 899-909, 1995.
14. CAVALLINI MC, ROMAN MJ, PICKERING TG, SCHARTZ JE, PINI R, DEVEREUX RB. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension*, v. 26, p. 413-419, 1995.
15. JULIUS S, JAMERSON K, GUDBRANDSSON T, SCHORK N. White coat hypertension: a follow-up. *Clin Exp Hypertens (A)*, v. 14, p. 45-53, 1992.
16. GLEN SK, ELLIOTT HL, CURZIO JL, LEES KR, REID JL. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet*, v. 348, p. 654-657, 1996.
17. KOCH VH, FURUSAWA E, COLLI A, SAITO MI, IGNEZ E, OKAY Y, MION JR D. White coat hypertension in adolescents. Report of six cases and review of the literature. *Clin Nephrol*, v. 52, n° 5, p. 297-303, 1999.
18. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, v. 98, p. 649-658, 1996.
19. HAMILL PVV, DRIZD TA, JOHNSON CL, REED RB, ROCHE AF, MOORE WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr*, v. 32, p. 607-629, 1979.
20. SINAICO AR, GOMEZ-MARIN O, PRINEAS RJ. Prevalence of "significant" hypertension in junior high-school aged children: The Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr*, v. 114, p. 664-669, 1989.
21. CURHAN GC, CHERTOW GM, WILLETT WC, STAMPFER MJ. Birth weight and adult hypertension in women. *J Am Soc Nephrol*, v. 6, p. 639, 1995 (abstract).
22. LAUER R M, CLARKE W R, BEAGLEHOLE R. Level, trend and variability of blood pressure during childhood: the Muscatine Study. *Circulation*, v. 69, p. 242-249, 1984.
23. HORNSBY JL, MONGAN PE, TAYLOR T, TREIBER FA. "White coat" hypertension in children. *J Fam Pract*, v. 33, p. 617-623, 1991.

Similares x Genéricos

Diferenças Técnico-científicas

Autor:

Dra. Regina Scivoletto

Professora Titular

Laboratório de Hipertensão – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

A diferença fundamental entre medicamentos similares e genéricos, do ponto de vista técnico-científico, é que a indústria, ao solicitar registro de genérico, deve apresentar ensaios de bioequivalência provando, de forma científica, que o mesmo desencadeará efeitos de mesma intensidade que os do medicamento de referência.

Mas por que há essa necessidade? **Duas formulações iguais, contendo o mesmo princípio ativo e na mesma concentração não deveriam desencadear efeitos de mesma intensidade?** Reportagem recente, veiculada pelo programa "Fantástico", da Rede Globo de Televisão, revelou que os 79 medicamentos similares escolhidos pela equipe do programa para serem analisados do ponto de vista químico continham a quantidade de princípio ativo indicada no rótulo. Contudo, não basta essa constatação para que se possa concluir que aqueles medicamentos vão desencadear a mesma intensidade de efeitos que os medicamentos de referência, como veremos adiante.

Afinal, o que é medicamento de referência?

Medicamento de referência é aquele através do qual a classe médica adquiriu experiência terapêutica no seu uso. Na maioria das vezes, é o primeiro produto a ser registrado,

sendo caracterizado como produto novo ou inovador. Tal medicamento, antes de ser registrado, passa por inúmeros ensaios pré-clínicos e clínicos. Com base nesses ensaios conhece-se o perfil do produto segundo seu custo/benefício e seu perfil farmacocinético, e os médicos, então, adquirem experiência terapêutica com o mesmo.

Na figura 1 está representada a variação da concentração plasmática de um medicamento inovador A, sob a forma de comprimido, por exemplo, ao longo do tempo. Em um tempo zero, a concentração do medicamento no aparelho digestivo é de 100% e de 0% no plasma. Conforme o princípio ativo é absorvido, naturalmente a concentração no aparelho digestivo vai diminuindo. Simultaneamente eleva-se a concentração plasmática. A partir do momento em que o agente atinge a circulação, mecanismos de metabolismo/eliminação são acionados. Porém, a quantidade absorvida supera aqueles mecanismos (figura 1A). Eleva-se, então, a concentração plasmática. Contudo, não é qualquer concentração que é capaz de induzir efeitos. **Há a necessidade de se atingir uma concentração mínima efetiva.** Enquanto a concentração plasmática estiver igual ou acima daquele nível mínimo efetivo, os efeitos serão observados. Haverá um momento em que os mecanismos de metabolização/eliminação estarão retirando do plasma a quantidade do princípio ativo equivalente à quantidade absorvida (figura 1B). Atinge-se uma fase de concentração plasmática estacionária para, então, passar a predominar os mecanismos de metabolismo/eliminação. Decai a concentração plasmática e quando atinge níveis inferiores aos da concentração mínima efetiva, desaparecem os efeitos (figura 1B). Tal perfil determina a quantidade necessária do medicamento e o intervalo entre as administrações para que possa ser obtido o efeito desejado.

Endereço para correspondência:

Laboratório de Hipertensão – Departamento de Farmacologia
Instituto de Ciências Biomédicas I – Universidade de São Paulo
Av. Lineu Prestes, 1.524
05508-900 – São Paulo - SP
Tel.: (0xx11) 818-7321 – Fax: (0xx11) 818-7317
E-mail: rscivole@icb.usp.br

BIODISPONIBILIDADE DE UM MEDICAMENTO A

Figura 1A

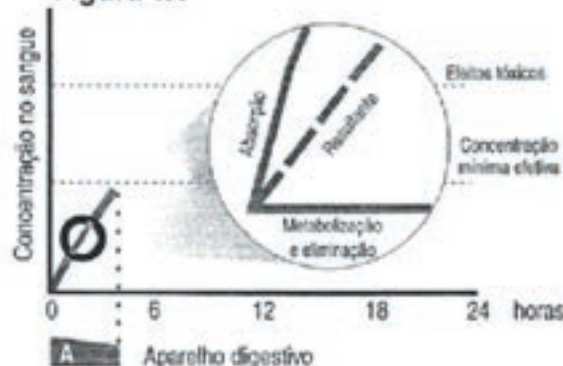
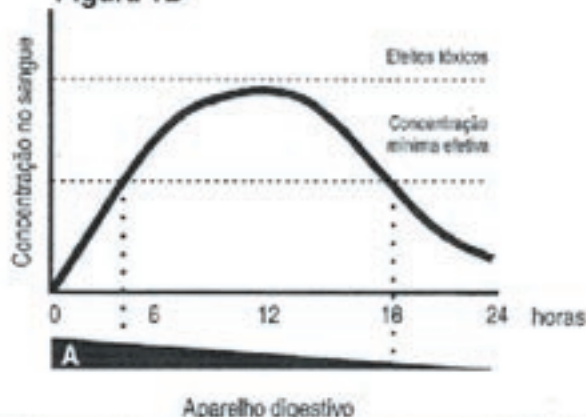


Figura 1B



Em a – A concentração plasmática eleva-se à medida que a concentração no aparelho digestivo vai diminuindo, e é resultante da relação entre a absorção propriamente dita e os mecanismos de metabolização e eliminação.

Em b – Os efeitos ocorrem enquanto a concentração do princípio ativo permanece acima da concentração mínima efetiva.

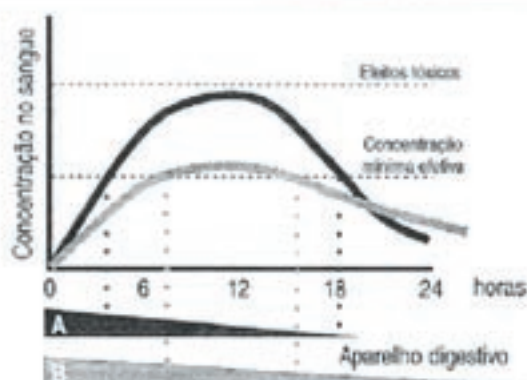
Imaginemos agora uma cópia do produto A com o mesmo princípio ativo, na mesma concentração, formulado em um comprimido B (similar) (figura 2). Imaginemos, também, que a absorção desse comprimido é mais lenta, ou incompleta, no interior do aparelho digestivo, o que na prática ocorre com frequência. Conseqüentemente, a elevação da concentração plasmática será também mais lenta. Os mecanismos de metabolização/eliminação estão acionados na mesma intensidade que no caso do comprimido A. É oportuno mencionar que esses mecanismos de metabolização/eliminação têm características diferentes para cada tipo de princípio ativo. Conseqüentemente, a concentração mínima efetiva é atingida mais tardiamente. Quando é alcançada, há menor tempo de permanência na faixa de concentração efetiva. Logo, os efeitos não são equivalentes.

As possíveis causas para que velocidades de absorção de mesmas formulações contendo mesmo princípio ativo na mesma concentração sejam diferentes vão desde o uso de diferentes rotas de síntese da matéria-prima (acarretando formação de contaminantes diferentes) até a diferença na consistência da formulação (comprimido mais duro, revestimento de drágeas ou matéria de cápsula mais resistente) sem deixar de se considerar o próprio excipiente que também poderá interferir nas diferentes etapas envolvidas no processo de absorção (desintegração, dissolução e absorção). A análise química destas formulações indicará tratar-se de medicamentos iguais do ponto de vista farmacêutico (equivalente farmacêutico); mas no organismo (*bio*) não serão *equivalentes*. Fica claro, agora, que não é difícil dois medicamentos de mesma composição e formulação não serem *bioequivalentes*.

Essas diferenças já eram sentidas na prática clínica. Quantos pacientes em tratamento, que vinham mantendo um quadro clínico estável, não perderam essa estabilidade quando mudaram de produto comercial de mesma composição quali-quantitativa e formulação? Essa era a demonstração prática da não-bioequivalência. Mas essa demonstração foi muito danosa em alguns casos, infelizmente. Imaginem pacientes tomando imunossuppressores, anticonvulsivantes, antivirais etc. Por outro lado, quando a estabilidade clínica era mantida, na troca do

FIGURA 2

COMPARAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE DOS MEDICAMENTOS A E B QUE CONTÊM O MESMO PRINCÍPIO ATIVO NAS MESMAS CONCENTRAÇÃO E FORMULAÇÃO



O medicamento B tem absorção mais lenta, o que o torna não-bioequivalente a A.

produto comercial por mesmo medicamento na mesma formulação, era porque os medicamentos eram bioequivalentes. Convenhamos: essa demonstração não é nem um pouco científica. É oportuno mencionar que entre os similares há aqueles que são bioequivalentes e os que não são. Entretanto, a biodisponibilidade não é necessária para determinar os medicamentos:

1. aqueles cujo princípio ativo apresenta alta solubilidade e alta permeabilidade (definidos, tecnicamente, na resolução 391 de 09/08/99);
2. aqueles que são administrados por via parenteral como soluções aquosas;
3. soluções aquosas de uso oral;
4. gases;
5. soluções aquosas óticas ou oftálmicas;
6. medicamentos de uso tópico, não-destinados a efeito sistêmico;
7. produtos inalatórios ou "sprays" nasais;
8. medicamentos de uso oral cujo(s) fármaco(s) não seja(m) absorvido(s) no trato gastrointestinal.

Recentemente, um representante de algumas indústrias farmacêuticas veiculou nos meios de comunicação um anúncio que dizia que medicamentos similares tinham qualidade porque eram registrados junto ao Ministério da Saúde e, por ocasião do pedido de registro, apresentaram toda a documentação exigida por lei. Esta afirmação está correta. Ocorre que a legislação brasileira solicita da indústria interessada em registrar um produto similar, além das informações de caráter administrativo, tão-somente os dados referentes às diferentes fases farmacotécnicas pelas quais o medicamento passa até atingir a formulação final e dados de biodisponibilidade. Não são exigidos ensaios de bioequivalência. Os similares bioequivalentes o são por acaso ou porque mais recentemente algumas indústrias se preocuparam com esse aspecto.

Do ponto de vista técnico-científico, o ensaio de bioequivalência não é o único que nos dá tranquilidade no uso dos produtos. A indústria poderia optar por desenvolver ensaios clínicos fase II e fase III com o similar, para que se pudesse conhecer o esquema posológico mais adequado. Contudo, esses ensaios são mais caros e mais demorados.

Surgem agora os **medicamentos genéricos**, que nada mais são do que similares sem o nome comercial, mas com **comprovação de bioequivalência (quando não isentos) em relação ao medicamento de referência**. Essa comprovação torna-os **intercambiáveis** com os medicamentos de referência, pois, ao substituí-los, desencadeiam o mesmo perfil de efeitos.

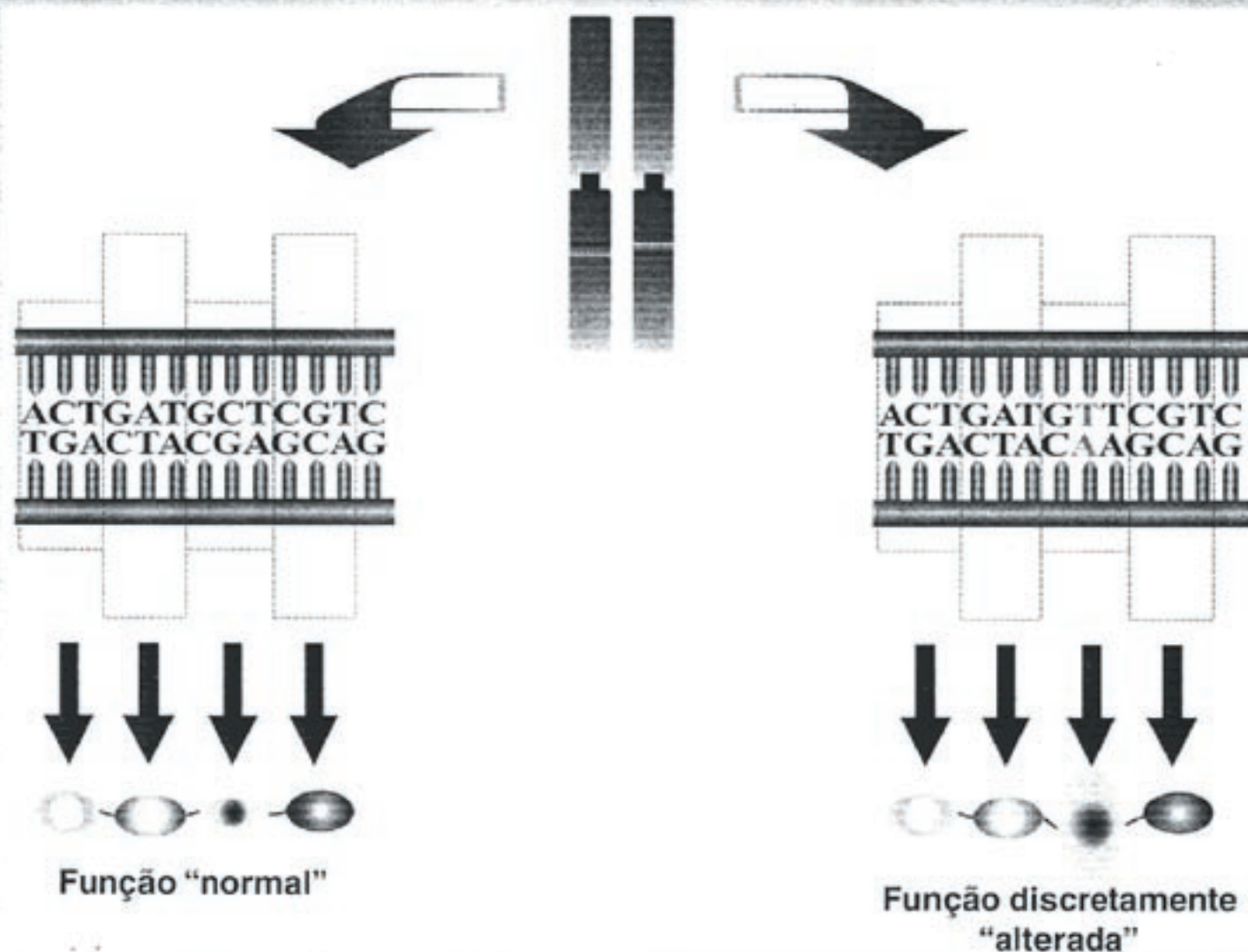
Os testes de bioequivalência são divididos em duas fases: clínica e analítica.

A **fase clínica** é desenvolvida, na maioria das vezes, com voluntários sadios (por questões éticas, pois há necessidade da retirada de toda medicação) e segue um protocolo no qual são indicados os critérios de inclusão e de exclusão. Quando o medicamento é de alta toxicidade faz-se o ensaio em pacientes que tenham a doença para a qual ele é indicado pois, nesse caso, sua administração em voluntário sadio pode acarretar algum dano. Esse protocolo deve ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O voluntário deve tomar a medicação, em dose única ou múltipla, e o sangue ou urina deve ser coletado em intervalos que variam com o tipo de medicamento.

A **fase analítica** é crítica e exige conhecimento e experiência em bioquímica e análise química. Contrariamente ao que ocorre na dosagem de drogas nas suas formulações originais, não há métodos oficiais ou descritos em compêndios que devam ser seguidos para a análise de drogas em fluidos biológicos. Existem vários métodos disponíveis para a detecção de princípios ativos, mas nem todos são adequados para qualquer tipo de molécula. O método a ser escolhido deve ser exato, preciso e específico para a droga intacta e seus metabólitos bioativos, e também ter sensibilidade para detectá-la nas concentrações sanguíneas/urinárias esperadas. O protocolo a ser seguido em um determinado equipamento deve considerar as propriedades físico-químicas do agente a ser analisado. Cada etapa do processo deve ser validada para que se tenha a segurança de que a molécula não tenha se alterado ou que haja interferência de qualquer um dos reagentes usados nas diferentes fases. **Somente assim podemos assegurar a confiabilidade dos resultados.**

Pelo exposto, pode-se concluir facilmente que o sucesso dos medicamentos genéricos dependerá da seriedade com que tais ensaios serão feitos. A legislação brasileira estabelece critérios adequados para que esses medicamentos possam ser registrados. Mas é fundamental que haja controle para assegurar que esses critérios estejam, de fato, sendo seguidos na prática, e que os laboratórios autorizados para fazer os testes de bioequivalência não tenham conflito de interesses.

POLIMORFISMO GÊNICO DE UM ÚNICO NUCLEOTÍDEO LEVANDO À MODIFICAÇÃO DE UM AMINOÁCIDO E À CONSEQUENTE ALTERAÇÃO FUNCIONAL DA PROTEÍNA POR ELE CODIFICADA



variações genéticas individuais se todos os indivíduos têm os mesmos genes? Como "culpar" o gene da insulina, do receptor de LDL ou da enzima conversora de angiotensina I pelo desenvolvimento das patologias? Afinal, não estão estes genes presentes em todas as células nucleadas humanas?

Parte da resposta a essas questões reside no fato de que apesar de todas as células nucleadas humanas possuírem duas cópias de cada cromossomo autossômico e uma ou duas cópias dos cromossomos sexuais, totalizando assim, todos os genes humanos, nossos cromossomos não são exatamente iguais.

Cada cromossomo humano é constituído por um número muito grande de bases nucleotídicas. Durante a divisão celular, o processo de "cópia" cromossômica, apesar de bastante fidedigno, não é completamente destituído de erros. Desta maneira, pequenas alterações são acrescentadas de forma aleatória a cada processo de divisão celular. Grandes erros podem

tornar a nova célula inviável; pequenos erros poderão, contudo, jamais ser notados. Fortuitamente, poderão ocorrer pequenas alterações em regiões codificantes para determinado gene. Se estas alterações não modificarem a estrutura proteica de forma importante (por exemplo, troca por um aminoácido semelhante estrutural ou funcionalmente), as funções dessa proteína poderão ser levemente alteradas, mas ainda compatíveis com a sobrevivência da célula (figura 1). O acúmulo destas pequenas variações através de muitas gerações poderia explicar variações interindividuais importantes em sistemas fisiológicos, ainda que todos os indivíduos, salvo raras exceções, possuam cópias de todos os genes do genoma humano.

Postula-se, assim, que a caracterização destas variantes, na forma de marcadores moleculares, poderia ser utilizada na determinação do perfil de risco de um dado indivíduo em determinada população. Por esta lógica, um indivíduo que, em seu genoma, contivesse uma série de alterações genéticas codificantes para proteínas com função discretamente alterada,

teria um risco aumentado, ou uma proteção maior, em relação ao desenvolvimento de determinada doença.

Apesar da aparente complexidade do problema e da atual ausência de marcadores moleculares capazes de prever risco para essas doenças, existem grandes esforços e esperanças quanto à perspectiva de utilização de informações advindas do Projeto Genoma Humano na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das doenças complexas.

Vários "marcadores de risco molecular" já foram propostos e testados quanto a sua capacidade de prever risco ou resposta a determinado tratamento. Tais marcadores moleculares são, como já descrito, variantes gênicas que codificam (traduzem) proteínas com atividade ligeiramente diferente da verificada no gene dito normal. Conceitua-se toda variante gênica que tem frequência populacional maior do que 1% como um polimorfismo gênico. Polimorfismos gênicos não são novidade na Medicina. Desde há muito se identificam polimorfismos nos grupos sanguíneos ou em proteínas do metabolismo secundário, por exemplo. A existência de variação gênica entre diferentes pessoas ou populações é, em si, a essência da variabilidade humana e – por que não dizer? –, de todos os seres vivos.

Variante D/I do gene da enzima conversora de angiotensina I como fator de risco cardiovascular

A atividade plasmática da enzima conversora de angiotensina I (ECA) é relativamente estável num dado indivíduo com relação ao tempo, mas altamente variável entre diferentes indivíduos. Uma série de polimorfismos gênicos já foi identificada no gene da ECA. O primeiro destes polimorfismos identificado, e o mais estudado até hoje, é o polimorfismo D/I. Análises de segregação sugerem que pelo menos metade da variabilidade interindividual na atividade sérica da ECA é determinada geneticamente. Desta variabilidade, aproximadamente 27% é explicada pela variante D/I do gene. Sendo o sistema renina-angiotensina fundamental para a regulação não só da pressão arterial, e tendo também implicações na fisiopatologia de doenças cardiovasculares, a

presença desse polimorfismo foi postulada como importante fator de risco cardiovascular.

Assim, associações com infarto do miocárdio, aterosclerose, reestenose pós-angioplastia, hipertensão, morte súbita e hipertrofia cardíaca vêm sendo pesquisadas nas mais diferentes populações humanas.

Resultados destes estudos são, contudo, bastante discordantes. Se, por um lado, a atual evidência indica que a presença do genótipo DD acrescenta um pequeno risco ao desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio (IAM) em pessoas sem outras comorbidades, e não aparenta ser um indicador clinicamente útil neste cenário clínico, a situação é bem diferente em relação a pacientes com diabetes melito tipo 2. A associação do genótipo DD com aumento do risco de IAM ou doença coronária em pacientes com DM tipo 2 é forte e já foi confirmada em diversos estudos. Este aumento no risco cardiovascular, combinado com a associação do genótipo DD a um risco aumentado de desenvolvimento de nefropatia diabética, fez com que a determinação do genótipo D/I nestes pacientes fosse considerada por alguns autores como importante na definição do prognóstico.

Esses exemplos demonstram a importância de uma análise dependente do contexto, com informações sobre outras variáveis disponíveis, frequência alélica populacional e subgrupo étnico da amostra estudada, assim como o tipo de desenho de estudo utilizado.

Conclusão

Métodos que tenham como objetivo a detecção precoce de indivíduos com risco aumentado de desenvolvimento de doenças complexas serão cada vez mais importantes não só para o manejo de pacientes, mas também para o planejamento estratégico de programas de saúde que sejam custo-efetivos. A identificação destes indivíduos não será apenas preventiva, mas poderá levar a formas de tratamento mais específicas e que resultem em melhor sobrevida e qualidade de vida.

A identificação de polimorfismos gênicos associados ao desenvolvimento de doenças complexas abre uma perspectiva única na abordagem e resolução destes problemas.

Fundação da CONAPHA

A Diretoria da Sociedade Brasileira de Hipertensão, convidada a participar da reunião realizada na cidade de Pouso Alegre, MG, que criou, em 19 de março de 2000, a CONAPHA – Confederação Nacional dos Portadores de Hipertensão Arterial, aplaude tão louvável e oportuna iniciativa, aproveitando para saudar sua primeira Diretoria:

Presidente

Antônio Carlos Palhares M. Reis – PE

Vice-Presidente

Maria Acioly Mota – CE

Tesoureiro

Gerson Cassiano – SP

Secretária

Alda dos Reis Silva Santos – BA

CONSELHO FISCAL

Titulares

Marleide Pontes – RN

Maria José de Moura Silva – SE

Aroaldo Marinho Arruda – AL

Suplentes

Aurélio Martins Jacó – CE

Maria de Lourdes Rocha – SP

Francisco Eválisis de Albuquerque – CE

CARTA DE POUSO ALEGRE

"Hipertensão Arterial como problema comunitário e de Saúde Pública"

Considerando-se a importância da Hipertensão Arterial no cenário das doenças cardiovasculares no Brasil, com todas as suas consequências sociais e econômicas, as Associações de Assistência a Portadores de Hipertensão Arterial, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (Departamento de Hipertensão Arterial/FUNCOR), a Sociedade Brasileira de Nefrologia (Departamento de Hipertensão Arterial) e a Sociedade Brasileira de Hipertensão reuniram-se em Pouso Alegre, MG, de 17 a 19 de março de 2000, com a finalidade de criação da Confederação Nacional dos Portadores de Hipertensão Arterial. Os participantes, reunidos em Assembleia Geral, elaboraram e assinam o presente documento, com as seguintes recomendações:

1. Integrar e organizar, em níveis primário, secundário e terciário, todas as entidades envolvidas na Prevenção, Detecção, Tratamento e Controle de Hipertensão Arterial;
2. Promover a educação comunitária sobre Hipertensão Arterial e suas complicações, através dos veículos de comunicação social;
3. Priorizar as ações de promoção da prevenção e controle da Hipertensão Arterial, nas esferas Federal, Estadual e Municipal, envolvendo os setores público e privado;
4. Desenvolver programas de educação continuada em Hipertensão Arterial para profissionais de saúde, incluindo os recursos acadêmicos de instituições públicas e privadas, e sociedades representativas das diversas áreas de saúde;
5. Facilitar a participação das sociedades científicas, entidades médicas e instituições representativas dos portadores de Hipertensão Arterial nos processos de decisão das ações de saúde que envolvam a Hipertensão Arterial;
6. Garantir o acesso do portador de Hipertensão Arterial aos serviços de saúde e à medicação;
7. Implementar ações para melhoria de aquisição de informações epidemiológicas, envolvendo a morbi-mortalidade cardiovascular e disponibilizá-las para a sociedade, com a finalidade de definir estratégias e promover o planejamento das ações de saúde;
8. Avaliar periodicamente a qualidade da assistência prestada ao portador de Hipertensão Arterial;
9. Priorizar a prevenção e controle da Hipertensão Arterial nas ações do Programa de Saúde da Família.

O CONASEMS, presente, apoiou as recomendações desta carta.

CONAPHA

PARTICIPANTES DA REUNIÃO INAUGURAL

ALDA DOS REIS SILVA SANTOS-BA
ANA CLAUDIA DE ARAUJO TELXEIRA-CE
ANDRÉA ARAÚJO BRANDÃO-RJ
ANGELA PIERIN-SP
ANTÔNIO CARLOS PALHARES M. REIS-PE
ANTÔNIO GOMES DE FARIAS-CE
ARMÊNIO COSTA GUIMARÃES-BA
AROALDO MARINHO ARRUDA-AL
AURÉLIO JACÓ-CE
CARLOS ALBERTO MACHADO-SP
CÁTIA PALMEIRA-BA
CELSO AMODEO-SP
CESAR PONTES-CE
CLAUDETE MARTINS-SP
CLAUDETE R. NANTES-SP
CLÁUDIA ELY GAZETA-SP
CLÓVIS OLIVEIRA ANDRADE-SE
DANTE GIORGI-SP
DIANA FÁTIMA DE LIMA R. DANTAS-RN
EDMILDES CARMO DOS SANTOS-BA
ELIETE MORISHIGE YOKOIA-SP
ELY TOSCANO BARBOSA-DF
EVANDRO CEZARINO-SP
FÁTIMA LÚCIA M. BRAGA-PE
FRANCISCO E. ALBUQUERQUE-CE
FRANCISCO REGIS PAIVA OLIVEIRA-CE
FRIDA LIANE PLAVNIK
GENIBERTO PAIVA-DF
GERSON CASSIANO-SP
HILTON CHAVES JR.-PE
JOÃO CARLOS ROCHA-SP
JOÃO DAVID-CE

Estas recomendações visam sensibilizar e alertar as autoridades competentes e a sociedade civil sobre a necessidade urgente de estabelecer medidas efetivas para o controle da Hipertensão Arterial, com a finalidade de reduzir o seu impacto sobre a morbi-mortalidade cardiovascular.

Associação Paulista de Assistência ao Hipertenso.
Associação Cearense de Assistência ao Hipertenso.
Associação de Assistência ao Diabético e Hipertenso de Barreiras.
Associação Ribeirão-pretana de Ensino, Pesquisa e Assistência ao Hipertenso.
Associação Limeirense de Assistência ao Hipertenso.
Associação de Assistência ao Hipertenso do Centro de Diabetes e Hipertensão de Fortaleza.
Associação de Assistência ao Hipertenso do Hospital Geral de Fortaleza.

JOSÉ FERNANDO VILELA MARTIN-SP
JOSÉ LUIZ SANTELLO-SP
JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO-MG
JOSÉ NARCISO G. TASCARELA-AL
JOSÉ NERY PRAXEDES-SP
JUSSARA MELO-SP
MARIA JOSÉ DA COSTA GALVÃO-RN
MÁRCIA HOLANDA-CE
MÁRCO ANTÔNIO MOTA GOMES-AL
MARGARIDA VERÍSSIMO-CE
MARIA CECÍLIA G. M. ARRUDA-SP
MARIA ACIOLY MOTA-CE
MARIA AUXILIADORA ROEWE-SP
MARIA CRISTINA CARDEAL RAMOS-SP
MARIA DE FÁTIMA AZEVEDO-RN
MARIA DE LOURDES ROCHA-SP
MARIA ERENILDA SILVA DE FREITAS-SE
MARIA HELENA CATTELLI CARVALHO-SP
MARIA JOSÉ DE MOURA SILVA-SE
MARIA SUELI NOGUEIRA-SP
MARIA TEREZA CORTEZ-SP
MARLEIDE PONTES - RN
NADJA SOTERO NATIVIDADE MENDES-MG
NESTOR COELHO PITA-SP
NICEA MINITI CODO-SP
RAIMUNDO NASCIMENTO-MG
REGINA TEREZA CAPELARI-SP
REGOLINA DE ARRUDA MAGALHÃES-SP
ROMERO BARBOSA-DF
ROSÉLIA FEITOSA RODRIGUES-CE
TANIA MARIA SOUSA PINHEIRO - CE
VALÉRIA SOBRAL RAMOS-CE

Associação Pernambucana de Assistência ao Hipertenso.
Associação de Assistência ao Hipertenso da Bahia.
Associação de Assistência ao Paciente Diabético e Hipertenso de Alagoas.
Associação de Assistência ao Hipertenso e Diabético do Estado do Ceará.
Associação de Assistência ao Hipertenso de Sergipe.
Associação de Assistência ao Hipertenso de São José do Rio Preto.
Associação de Assistência ao Hipertenso do Rio Grande do Norte.
Associação Mineira de Assistência ao Hipertenso.
Sociedade Brasileira de Cardiologia (Departamento de Hipertensão Arterial e FUNCOR).
Sociedade Brasileira de Hipertensão.
Sociedade Brasileira de Nefrologia (Departamento de Hipertensão Arterial).

AGENDA

■ **04/05**

DIA NACIONAL DE PREVENÇÃO E COMBATE À HIPERTENSÃO ARTERIAL

Serão realizadas as comemorações do Dia Nacional de Prevenção e Combate à Hipertensão Arterial no dia 4 de maio de 2000.

A organização do evento conta com a participação ativa da Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-FUNCOR), Sociedade Brasileira de Nefrologia (Departamento de Hipertensão), Ministério da Saúde, SESI, CONASEMS e de Associações de Assistência aos Portadores de Hipertensão Arterial, entre outras entidades.

Estão previstas atividades em mais de 4.000 postos de atendimento em cerca de 3.000 municípios do Brasil.

Contamos com a participação ativa dos nossos sócios.

■ **25 a 27/05**

XXI CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Campos do Jordão – SP

Tel.: (0xx17) 224-0507

Fax: (0xx17) 224-4681

E-mail: ascon@riopreto.com.br

■ **08 e 09/06**

XXI FÓRUM DE CARDIOLOGIA: HIPERTENSÃO

Cuiabá – MT

Tel.: (0xx65) 642-4660

Fax: (0xx65) 642-2619

■ **23 e 24/06**

IV JORNADA DE CARDIOLOGIA DO MERCOSUL

Centro de Eventos da PUC-RS

Porto Alegre – RS

Tel.: (0xx51) 221-2028

■ **30/07 a 02/08**

LV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

RioCentro – Centro Internacional RioTur S.A.

Rio de Janeiro – RJ

Tel.: (0xx21) 537-8488 – Fax: (0xx21) 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.: (0xx71) 336-5644 – Fax: (0xx71) 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.: (00xx) 1 202 973-8688

Fax: (00xx) 1 202 331-0111

E-mail: ISH2000@courtesyassoc.com

■ **13 a 16/09**

V CONGRESSO INTERNACIONAL DE CARDIOLOGIA

Salvador – BA

Tel.: (0xx71) 245-6320

■ **24 a 27/09**

XX CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA

X CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM NEFROLOGIA

Centro de Convenções – Natal – RN

Tel.: (0xx71) 264-3477 – Fax: (0xx71) 264-0508

E-mail: nefro2000@digi.com.br