

HIPERTENSÃO

- O Miocárdio Contrátil na Insuficiência Cardíaca
- Fisiopatologia Aplicada à Clínica
- Caso Clínico - Hipertensão Arterial e Insuficiência Cardíaca Congestiva
- Síndrome da Apnéia do Sono e Hipertensão Arterial Sistêmica
- Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca
- Registro dos Valores da Pressão Arterial: Preferência por Dígitos Terminais
- Atualidades no Tratamento da Insuficiência Cardíaca
- Hipertrofia Ventricular Esquerda na Hipertensão Arterial

■ VOLUME 3

■ Nº 4 ■ 2000

PB-848/00

**REVISTA DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**



EDITORIAL



O sucesso marcante do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão

A partir do tema central “Ciência e Comunidade: construindo a ponte”, o Presidente, Dr. Armênio Costa Guimarães, abriu as atividades do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, realizado em Salvador, BA, em agosto de 2000.

Foi um evento muito bem organizado, que alcançou todos os objetivos preestabelecidos, inclusive em termos do número de participantes, que se aproximou da casa dos 1.500 inscritos.

Como se observa, foi mais uma demonstração do interesse crescente pelo estudo da doença hipertensiva em nosso meio, o que gratifica e estimula o esforço de todos aqueles que de algum modo têm contribuído para a progressiva expansão da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH).

Por outro lado, essa evolução tão favorável também revela a preocupação da população médica nacional com a prevalência cada vez maior das doenças cardiovasculares em quase todo o mundo, inclusive no Brasil. Dentro desse panorama, a hipertensão arterial merece um destaque particular, pois é considerada o principal fator de risco de acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca e ainda de comprometimento renal grave, além de estar igualmente implicada nos mecanismos etiopatogênicos dos quadros de doença arterial coronária (DAC).

Torna-se fácil compreender, portanto, que as funções e atribuições da SBH devem ser naturalmente exacerbadas para atender à demanda de informações e serviços tanto da classe médica como do público em geral.

X Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Considerando os muitos aspectos assinalados, a SBH está empenhada em oferecer todo o apoio necessário para assegurar o sucesso também do X Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, programado para o mês de agosto de 2001, na cidade de Campinas, SP.

Coordenada pelo Presidente, Dr. João Carlos Rocha, sua Comissão Organizadora está oferecendo seu talento para garantir todos os recursos de transporte e acomodação aos participantes, ao lado de uma programação científica dinâmica e profícua. Estão sendo também previstas diversas atividades junto à população, de modo a atrair o interesse sobretudo de hipertensos e seus familiares para as condições modernas do manejo e controle da hipertensão.

Título de Especialista em Hipertensão

Como está bem estabelecido, a hipertensão e suas repercussões clínicas são comuns a muitas Especialidades, sendo, conseqüentemente, objeto de investigações diagnósticas e de intervenções terapêuticas mesmo por médicos não diretamente ligados à Cardiologia e à Nefrologia, por exemplo.

Na área técnico-científica constata-se, por outro lado, a introdução freqüente de novos conceitos e de novos meios de avaliação, tratamento e controle da hipertensão, que, a rigor, exigem conhecimentos específicos e sempre em sintonia com os avanços dos conhecimentos médicos e tecnológicos nesse campo tão fundamental da Medicina.

Sensível a tais aspectos evolutivos e à necessidade de valorizar o trabalho daqueles que efetivamente se dedicam com maior profundidade ao tema, a SBH está instituindo o “Título de Especialista em Hipertensão”.

Para tanto, sua Diretoria procura sedimentar os critérios de avaliação e a própria estruturação das provas para a obtenção do título, além de cursos de preparação a serem realizados em diferentes regiões do país, como será oportunamente divulgado.

Parceria entre a Sociedade Brasileira de Hipertensão e a “Internet Health Company (IHC)”

Os resumos dos trabalhos apresentados durante o IX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão já estão disponíveis no portal medcenter.com. Este é o primeiro produto da parceria firmada entre a “Internet Health Company (IHC)” e a Sociedade Brasileira de Hipertensão. O site da SBH (<http://www.sbh.org.br>) está agora hospedado no servidor da Medcenter. O site, ainda em processo de reformulação, incluirá em breve novos serviços e facilidades para os sócios. Sugestões relacionadas ao conteúdo da Home Page da Sociedade podem ser enviadas para o Dr. Robson A. S. Santos através do e-mail marrob@dedalus.LCC.ufmg.br.

Estamos aguardando sua visita!

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora





ÍNDICE

O Miocárdio Contrátil na Insuficiência Cardíaca	126
Fisiopatologia Aplicada à Clínica	133
Caso Clínico - Hipertensão Arterial e Insuficiência Cardíaca Congestiva	139
Síndrome da Apnéia do Sono e Hipertensão Arterial Sistêmica	143
Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca	148
Registro dos Valores da Pressão Arterial: Preferência por Dígitos Terminais	150
Atualidades no Tratamento da Insuficiência Cardíaca	153
Hipertrofia Ventricular Esquerda na Hipertensão Arterial	156
Agenda 2000	162

HIPERTENSÃO

Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão

EDITORA
DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO

DR. MARCELLO MARCONDES MACHADO
DR. EMILIO FRANCISCHETTI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA

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

FATORES DE RISCO

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

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

TERAPÊUTICA

DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

BIOLOGIA MOLECULAR

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

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FACIO

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Sala 5 - 05690-050 - S. Paulo - SP
Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br

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

Assessoria Editorial: Marco Barbato, Edmundo B. Sales Jr., Eliane R. Palumbo, Eduardo Vargas Sales.

Revisão: Luzia Bonifácio, Márcio Barbosa, Eduardo Passos, Ricardo Delgado.

Coordenadoria de Atendimento: Mabel Rigon.





Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 284-0215

Fax: (11) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

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

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho

Vice-Presidente

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Tesoureiro

Dr. Robson Augusto Souza Santos

Secretário

Dr. Dante Marcelo Artigas Giorgi

Presidente Anterior

Dr. Armênio Costa Guimarães

Conselho Científico

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Dr. Décio Mion Jr.

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo Vasquez

Dr. Emilio Antonio Francischetti

Dr. Fernando Nobre

Dr. Hélio Cesar Salgado

Dr. Hilton de Castro Chaves Júnior

Dr. João Carlos Rocha

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho

Dr. Osvaldo Kohlmann Júnior

Dr. Robson Augusto Souza Santos

Dr. Wille Oigman



MÓDULO TEMÁTICO

O miocárdio contrátil na insuficiência cardíaca

Autor

Dalton Valentim Vassallo

Chefe do Laboratório de Eletromecânica Cardíaca do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, Professor Titular de Fisiologia do Departamento de Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde de Vitória-EMESCAM, ES

A insuficiência cardíaca (IC) constitui-se num quadro clínico importante, em que o coração perde, progressivamente, a capacidade de se adaptar a condições de maior demanda ou de débito, ou seja, perde sua reserva funcional. Nesse contexto, a alteração da contratilidade é um dos fatores mais importantes. Embora ainda não se conheça a solução definitiva para tal situação, a experiência adquirida nos mostra ser essa patologia composta de fatores múltiplos, interagindo para gerar o “deficit” funcional.

De maneira geral, poderíamos dizer que os fatores que concorrem para a fisiopatologia da IC, capazes de reduzir a contratilidade miocárdica e o débito, são de duas naturezas: **intrínsecos** e **extrínsecos** ao coração. Os fatores intrínsecos estão ligados aos mecanismos ou funções constantes na tabela 1; os extrínsecos, na tabela 2.

TABELA 1

FATORES INTRÍNSECOS

Acoplamento excitação-contração
Mitocôndrias
Maquinaria contrátil
Colágeno miocárdico
Irrigação coronariana
Endocárdio/endotélio
Sistema renina-angiotensina local

Endereço para correspondência:

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
CBM/UFES
Av. Marechal Campos, 1468
29040-090 – Vitória – ES
Tel.: (27) 335-7350 – Fax: (27) 335-7330
E-mail: daltonv2@interlink.com.br





TABELA 2

FATORES EXTRÍNSECOS
Sistema nervoso autônomo
Fatores humorais: <ul style="list-style-type: none"> • Catecolaminas • Angiotensina II • Aldosterona • Ouabaína • Vasopressina • Fator atrial natriurético • Prostaglandinas

TABELA 3

ALTERAÇÃO DE PARÂMETROS DA CONTRAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Redução da força de contração, de sua derivada e da velocidade de encurtamento (<i>Moe et al., 1992</i>) ■ Lentificação do relaxamento e alteração na resposta ao aumento de frequência (<i>Davies et al., 1995</i>) ■ Diminuição da resposta a intervenções inotrópicas positivas (<i>Bing et al., 1991</i>)

Nosso propósito, neste trabalho, é fazer um apanhado geral sobre os inúmeros fatores que alteram a contratilidade miocárdica e concorrem para a gênese e instalação da IC. Atualmente, a IC é apreciada como insuficiência ou disfunção sistólica e/ou como insuficiência ou disfunção diastólica ou associação das duas condições. Na IC sistólica encontramos redução da contratilidade, do débito cardíaco e da fração de ejeção, juntamente com o aumento da pressão diastólica final. Na IC diastólica pode não haver redução da capacidade miocárdica em desenvolver pressões sistólicas adequadas, mas ocorre prejuízo do relaxamento por redução da distensibilidade ventricular e conseqüente redução do enchimento ventricular rápido e do débito cardíaco. Que fatores, então, concorreriam para o aparecimento destas disfunções? Observando a contração de preparações isoladas de corações com IC, vemos que vários de seus parâmetros se alteram¹⁻³ (tabela 3).

Tais ocorrências devem-se, principalmente, a alterações no mecanismo de acoplamento-excitação-contração (AEC). Com relação ao AEC, várias etapas de seu mecanismo têm sido relatadas na literatura como passíveis de envolvimento na gênese da IC, lembrando sempre que o íon cálcio é o mensageiro que acopla a excitação com a contração. Em linhas gerais, as etapas que compõem o AEC (tabela 4) podem ser evidenciadas através da definição da compartimentalização do íon cálcio e de sítios ou mecanismos que afetam, direta ou indiretamente, a concentração do cálcio mioplasmático.

TABELA 4

ETAPAS DO AEC
Cálcio plasmático
Cálcio sarcolemal (superfície externa)
Canais de cálcio transmembrana
Receptores de membrana
Proteínas G
Adenilato ciclase
Na,K-ATPase (bomba de sódio)
Ca-ATPase sarcolemal
Troca Na/Ca
Troca Na/H
Retículo sarcoplasmático





Todos esses fatores contribuem para a variação do **cálcio mioplasmático**, que interage com a maquinaria contrátil promovendo a gênese de força e de encurtamento. Durante a excitação, vários desses mecanismos são disparados, levando ao aumento da concentração do cálcio mioplasmático de 10^{-8} M para 10^{-5} M, provocando a contração e, logo após, outros reduzem a concentração do cálcio mioplasmático, provocando o relaxamento.

Analisando cada um desses itens em separado, observamos que, embora o cálcio plasmático possa alterar a contração miocárdica, não se constitui problema na IC. Já o cálcio sarcolemal, que se prende aos sítios aniônicos da membrana, em determinadas condições pode afetar a atividade mecânica miocárdica e interferir em situações de IC. Dados de literatura mostram que a uréia, por exemplo, é capaz de reduzir a contratilidade miocárdica por reduzir os sítios aniônicos da membrana⁴. Tal fato pode ser de relevância em quadros de IC acompanhados de uremia.

Com relação aos canais iônicos, canais lentos de cálcio e sódio em particular, não encontramos relatos que mostrem alterações destes na IC⁵, mas os transientes de cálcio estão reduzidos⁶. Entretanto, é importante ressaltar que no miocárdio hipertrofiado, por exemplo, ocorre um prolongamento da duração do potencial de ação⁷ sem, contudo, se saber se tal fato possui relevância na fisiopatologia da IC. Mas a modulação desses canais é feita através de receptores de membrana, acoplados às proteínas G_s e à adenilato-ciclase. Já estão relatados dados sugestivos da alteração desses mecanismos na vigência de IC^{8,9}. Por exemplo, os receptores β -adrenérgicos teriam sua atividade reduzida porque na IC:

- a) seu número estaria reduzido,
- b) existiria um desacoplamento entre os receptores β_1 e β_2 e as proteínas G_s ,
- c) haveria aumento da atividade funcional de proteínas G_i ,
- d) a atividade da adenilato-ciclase estaria reduzida,
- e) aumenta a atividade e a quantidade de proteinocinase do receptor β -adrenérgico (β -ARK1)¹⁰.

Com isso, a produção de AMP cíclico (AMPC) diminuiria, com a conseqüente redução da permeabilidade dos canais lentos de cálcio e, também, da contratilidade. Além disso, as ações inotrópicas positivas da ativação simpática ficariam reduzidas.

O estudo da atividade da bomba de sódio na IC apresenta resultados controversos. Alguns resultados mostram sua di-

minuição na IC, conseqüência da redução da isoforma α_3 , que é mais sensível à ouabaína, enquanto a isoforma α_1 não se altera. Outros dados, entretanto, mostram haver aumento da sensibilidade do miocárdio insuficiente à ouabaína¹¹, resultado da alteração relativa das concentrações das três isoformas da subunidade α (α_1 , α_2 e α_3), em que as concentrações das duas últimas, que são mais sensíveis à ouabaína, estão aumentadas (tabela 5).

TABELA 5

QUANTIFICAÇÃO DE mRNA DA Na^+ , K^+ -ATPase (MÉDIA \pm SE - %)

	α_1	α_2	α_3
Normal	48 \pm 21	26 \pm 13	27 \pm 10
IC	18 \pm 6	30 \pm 12	52 \pm 12

Shamraj OI et al, 1993.

A troca Na/Ca e a troca Na/H parecem ser afetadas indiretamente, e ainda não existem dados conclusivos mostrando sua participação na IC. Esses mecanismos são ativados quando as concentrações intracelulares de sódio, cálcio e H^+ aumentam. A troca Na/Ca é feita através de uma proteína integral da membrana, que realiza a extrusão de cálcio utilizando o gradiente de sódio. Sua estequiometria se faz com a entrada de três íons sódio trocados por um íon cálcio. É portanto uma troca eletrogênica, despolarizante, pois a célula ganha uma carga positiva. O aumento do sódio intracelular reduz a atividade do trocador, enquanto o aumento do cálcio aumenta essa atividade. No primeiro caso (aumento do sódio intracelular), a concentração intracelular de cálcio aumenta, e, assim, a força de contração, mas quando em excesso, tal condição pode levar ao “calcium overload”. No segundo caso (aumento do cálcio intracelular), é gerada uma corrente despolarizante que, em condições propícias, como numa despolarização parcial da membrana, pode contribuir para a gênese de arritmias¹². O aumento do cálcio intracelular também afeta o pH da célula. Isso porque as mitocôndrias passam a captar cálcio, trocando-o por H^+ . Tal situação leva a uma redução da atividade mitocondrial, com redução da síntese de ATP e aumento da concentração de íons H^+ no mioplasma, ativando a troca Na/H, que perfaz a extrusão do H^+ às custas da entrada de sódio. Tal mecanismo pode promover a instalação





de um ciclo vicioso, já que o aumento do sódio reduz a atividade da troca Na/Ca, aumenta o cálcio que será captado pela mitocôndria, que libera mais H⁺ para o mioplasma, que aumenta o sódio intracelular. Esse processo instala-se, por exemplo, sempre que ocorre uma condição de hipoxia, fator capaz de promover quadros de insuficiência diastólica.

O retículo sarcoplasmático (RS) é uma organela intracelular de extrema importância para o músculo. Distribui-se sob a forma de túbulos ao longo da porção central dos sarcômeros (retículo não-juncional) e cisternas ao nível da linha Z (retículo juncional). Através de uma Ca-ATPase (bomba de cálcio), capta cálcio ativamente, sobretudo na região não-juncional, reduzindo o cálcio mioplasmático para a concentração de 10⁻⁸ M. Sua grande capacidade em retirar cálcio do mioplasma é fundamental para o relaxamento miocárdico e manutenção da tensão de repouso, permitindo a ocorrência de intervenções inotrópicas positivas sem aumento da tensão de repouso¹³. O cálcio é armazenado no RS, ligando-se fracamente à calsequestrina, molécula que não se altera na IC¹⁴. Durante o processo de ativação, o RS libera o cálcio nele armazenado. Esse processo ocorre na porção do RS juncional, onde existem canais de cálcio. Dois tipos de canais já foram descritos e caracterizados:

- a) um canal sensível à rianodina, que é ativado por cálcio (responsável pela liberação de cálcio, cálcio-induzida),
- b) outro, que é ativado por IP₃ e bloqueado pela heparina.

Também já se sabe que um desses canais pode ser ativado pela despolarização (canais voltagem-sensíveis) ou através de alterações conformacionais também promovidas pela despolarização.

Recentemente, demonstrou-se que na IC, assim como na hipertrofia (tabela 6), há uma redução na capacidade do RS em captar cálcio¹⁵, reduz-se a quantidade de mRNA da SERCA2¹⁴ e, também, do fosfolamban¹⁶. Tal condição retarda o relaxamento e parece ser o fator responsável pelo desenvolvimento da disfunção diastólica, comum nos casos de hipertrofia miocárdica. Embora os canais de rianodina do RS apresentem características normais⁵, demonstrou-se recentemente que a liberação de cálcio por esses canais está reduzida devido, provavelmente, a um defeito de excitação, fato comprovado pela redução do número de “sparks” por diminuição da capacidade da corrente lenta de cálcio (Ica) em disparar a liberação de cálcio na fenda entre a membrana e a porção juncional do RS⁵.

No que se refere à atividade mitocondrial, muito se tem escrito, mas resultados recentes têm mudado as idéias em voga há alguns anos. Atualmente, acredita-se que a atividade geradora de ATP pela mitocôndria está preservada na IC¹⁷. Entretanto, com a progressão do problema, a atividade mitocon-

TABELA 6

ALTERAÇÕES DA ATIVIDADE DO RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO NA IC

- Captação de Ca pelo RS está reduzida
(*Movesian e Schwinger, 1998*)
- Redução do mRNA da SERCA2
(*Phillips et al., 1998*)
- A calsequestrina não se altera
(*Phillips et al., 1998*)
- Redução do fosfolamban
(*Kiss et al., 1995*)
- Canais de Ca do RS são normais
(*Gomez et al., 1997*)
- Redução do número de “sparks” por incapacidade da Ica em disparar a liberação de Ca
(*Gomez et al., 1997*)

drial passa a ser afetada, mas não se sabe se isso é causa ou consequência da IC.

A maquinaria contrátil altera-se na IC (tabela 7). Já há algum tempo sabe-se que a velocidade de hidrólise de ATP pela ATPase miosínica se reduz¹⁸. Mais recentemente, demonstrou-se que isso se deve a alterações da expressão de isoformas de miosina e de actina e, talvez, da troponina¹⁹⁻²². Embora a produção de força pelos miofilamentos e sua sensibilidade ao Ca não sejam afetadas pela severidade da IC^{23,24}, a expressão de isoformas de miosina com atividade mais lenta (“shift” V1, α-MHC para V3, β-MHC, por exemplo) e a substituição da α-actina cardíaca pela isoforma esquelética são as alterações mais comumente observadas. Alterações no sistema troponina-tropomiosina poderiam afetar a contratilidade, já que essas proteínas regulam a interação entre a actina e a miosina. De qualquer forma, esta é uma área de pesquisa muito ativa no estudo de novos compostos que podem aumentar a contratilidade, aumentando a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio, ao invés de aumentar o cálcio citoplasmático.





TABELA 7

ALTERAÇÕES DO MATERIAL CONTRÁTIL

- Diminuição da velocidade de hidrólise de ATP pela ATPase miosínica
(*Alpert, Gordon, 1961*)
- Aumento da isoforma V3 da miosina
(*Lindemann, 1991, Schwartz et al., 1993*)
- Aumenta a expressão de isoformas fetais da TnT
(*Anderson et al., 1992, Page et al., 1995*)
- A produção de força pelos miofilamentos e sua sensibilidade ao Ca não são afetadas pela severidade da IC
(*Hajjar et al., 1992, Deuvir et al., 1995*)

O colágeno miocárdico altera-se marcadamente em uma série de situações que levam à IC, como a hipertrofia e o infarto. Dados de nosso laboratório mostram que, no infarto do VE, o aumento de colágeno ocorre não só no ventrículo afetado, mas também no VD²⁵. O colágeno aumenta, provavelmente, como resultado da ação de fatores de crescimento, como a angiotensina e a aldosterona, participando do remodelamento miocárdico. Como a fibrose intersticial, nessa condição, provoca redução da complacência ventricular, a diástole fica prejudicada, o que contribui para a instalação da disfunção diastólica. Esses achados são corroborados pelo fato de que o uso de IECA melhora a hipertrofia e a sobrevivência dos pacientes. Outro fator que pode contribuir para o desenvolvimento da fibrose na IC seria a maior morte de miócitos, dependente inclusive de processo apoptótico.

A irrigação coronariana exerce papel fundamental no desenvolvimento da IC, já que a redução do suporte sangüíneo, aguda ou crônica, promove “deficit” contrátil. Tendo em vista que esse é, por si só, um capítulo à parte, não discutiremos aqui esse item.

O endocárdio e o endotélio miocárdicos constituem um novo local de estudos que envolvem o quadro de IC. Desde há muito já se sabia que, em pacientes portadores de endomiocardiopatia, ocorria grande “deficit” contrátil, sem que o miocárdio ventricular estivesse acometido. As lesões encontravam-se localizadas somente em nível endocárdico. Recentemente sugeriu-se que a produção de endotelina é necessária para a manutenção do inotropismo miocárdico. Outros dados têm mostrado também que tanto o NO como produtos do metabolismo do ácido aracônico poderiam interferir no estado inotrópico. A expressão da iNOS, por exemplo, aumenta^{26,27}, e conseqüentemente aumenta a produção de NO e TNF- α , que tem, entre outros, efeito inotrópico negativo. Embora o papel desses mecanismos ainda não esteja claro, seu envolvimento com a regulação do inotropismo nos leva a crer que, em algumas situações, isso possa ser realidade.

Ao finalizar, poderíamos ainda citar a ocorrência de outro fator na IC cujo mecanismo ainda não está completamente elucidado. É a depressão da relação força-freqüência, que reduz a eficiência do aumento da freqüência em aumentar o débito cardíaco. Embora não se conheça o real mecanismo para explicar tal comportamento do miocárdio, resultados recentes indicam a participação da bomba de cálcio do RS nesse processo^{2,28}.



Referências bibliográficas

1. MOE GW, ANGUS C, HOWARD RJ, PARKER TG, ARMSTRONG PW. Evaluation of indices of left ventricular contractility and relaxation in evolving canine experimental heart failure. *Cardiovasc Res*, v. 26, p. 362–366, 1992.
2. DAVIES CH, DAVIA K, BENNETT JG, PEPPER JR, POOLE-WILSON PA, HARDING SE. Reduced contraction and altered frequency response of isolated ventricular myocytes from patients with heart failure. *Circulation*, v. 92, p. 2540–2549, 1995.
3. BING OHL, BROOKS WW, CONRAD CH, SEM S, PERREAULT CL, MORGAN JP. Intracellular calcium transients in myocardium from spontaneously hypertensive rats during the transition to heart failure. *Circ Res*, v. 68, p. 1390–1400, 1991.
4. ABAURRE PF, STEFANON I, MILL JG, VASSALLO DV. Electromechanical effects produced by urea actions on the rat heart. *Braz J Med Biol Res*, v. 25, p. 717–726, 1992.
5. GÓMEZ AM, VALDIVIA HH, CHENG H, LEDERER MR, SANTANA LF, CANNEL MB, MCCUNE AS, ALTSCHULD RA, LEDERER WJ. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. *Science*, v. 276, p. 800–806, 1997.
6. KURAMOCHI T, HONDA M, TANAKA K, ENOMOTO K, HASHIMOTO M, MORIOKA S. Calcium transients in single myocytes and membranous ultrastructures during the development of cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 21, p. 1009–1018, 1994.
7. SANTOS PE, BARCELLOS LC, MILL JG, MASUDA MO. Ventricular action potential and L-type calcium channel in infarcted-induced hypertrophy in rats. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v. 6, p. 1004–1014, 1995.
8. BRISTOW MR, FELDMAN AM. Changes in the receptor-G protein-adenylyl cyclase system in heart failure from various types of heart muscle disease. *Basic Res Cardiol*, v. 87, suppl 1, p. 15–35, 1992.
9. SCOTTEN U, FILZMAIER K, BORGHARDT B, KULKA S, SCHOENDUBE F, SCHUMACHER C, HANRATH P. Changes of β -adrenergic signaling in compensated human cardiac hypertrophy depend on the underlying disease. *Am J Physiol*, v. 278, p. H2076–H2083, 2000.
10. MAURICE JP, SHAH AS, KYPSON AP, HATA JA, WHITE DC, GLOWER DD, KOCH WJ. Molecular β -adrenergic signaling abnormalities in failing rabbit hearts after infarction. *Am J Physiol*, v. 276, p. H1853–H1860, 1999.
11. SHAMRAJ OI, GRUPP IL, GRUPP G, MELVIN D, GRADOUX N, KREMERS W, LINGREL JB, DE POVER A. Characterization of Na/K-ATPase, its isoforms, and the inotropic response to ouabain in isolated failing human hearts. *Cardiovasc Res*, v. 27, p. 2229–2237, 1993.
12. NORDIN C. Abnormal Ca^{2+} handling and the generation of ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Heart Failure*, v. 5, p. 143–154, 1989.
13. MILL JG, VASSALLO DV, LEITE CM, CAMPAGNARO P. Influence of the sarcoplasmic reticulum on the inotropic responses of the rat myocardium resulting from changes in rate and rhythm. *Brazilian J Med Biol Res*, v. 27, p. 1455–1465, 1994.
14. PHILLIPS RM, NARAYAN P, GÓMEZ AM, DILLY K, JONES LR, LEDERER WJ, ALTSCHULD RA. Sarcoplasmic reticulum in heart failure: central player or bystander? *Cardiovasc Res*, v. 37, p. 346–351, 1998.
15. MOVSESIAN MA, SCHWINGER RHG. Calcium sequestration by the sarcoplasmic reticulum in heart failure. *Cardiovasc Res*, v. 37, p. 352–359, 1998.
16. KISS E, BALL NA, KRANIAS EG, WALSH RA. Differential changes in cardiac phospholamban and sarcoplasmic reticular Ca^{2+} -ATPase protein levels. Effects on Ca^{2+} transport and mechanics in compensated pressure-overload hypertrophy and congestive heart failure. *Circ Res*, v. 77, p. 759–764, 1995.
17. KRAUSE SM. Metabolism in the failing heart. *Heart Failure*, v. 4, p. 267–273, 1988.
18. ALPERT NR, GORDON MS. Alteration in myofibrillar adenosine triphosphatase in human congestive heart failure. *Circulation*, v. 24, p. 876–877, 1961.
19. LINDEMANN JP. Contractile protein alterations in heart failure. *Hospital Pract*, v. 26, p. 47–52, 1991.
20. SCHWARTZ K, CHASSAGNE C, BOHELER KR. The molecular biology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v. 22 (suppl A), p. 30A–33A, 1993.



21. ANDERSON PAW, MALOUF NN, OAKELEY AE, PAGANI ED, ALLEN PD. Troponin T isoform expression in the normal and failing human left ventricle: a correlation with myofibrillar ATPase activity. *Basic Res Cardiol*, v. 87, Suppl 1, p. 117–127, 1992.
22. ANDERSON PAW, GREIG A, MARK TM, MALOUF NN, OAKELEY AE, UNGERLEIDER RM, ALLEN PD, KAY BK. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing adult, and failing heart. *Circ Res*, v. 76, p. 681–686, 1995.
23. HAJJAR RJ, GROSSMAN W, GWATHMEY JK. Responsiveness of the myofilaments to Ca^{2+} in human heart failure: implications for Ca^{2+} and force regulation. *Basic Res Cardiol*, v. 87, Suppl 1, p. 143–159, 1992.
24. DENVIR MA, MACFARLANE NG, COBBE SM, MILLER DJ. Sarcoplasmic reticulum and myofilament function in chemically-treated ventricular trabeculae from patients with heart failure. *Cardiovasc Res*, v. 30, p. 377–385, 1995.
25. LEITE CM, GOMES MGS, VASSALLO DV, MILL JG. Changes in collagen content in the residual myocardium surviving after infarction in rats. Influence of propranolol or hydralazine therapy. *Arch Med Res*, v. 26, p. 79–84, 1995.
26. HAYWOOD GA, TASAO PS, VON DER LEYEN HE, MANN MJ, KEELING PJ, TRINDADE PT, LEWIS NP, BYRNE CD, RICKENBACHER PR, BISHOPRIC NH, COOKE JP, MCKENNA WJ, FOWLER MB. Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation*, v. 93, p. 1087–1094, 1996.
27. HORTON JW, MAASS D, WHITE J, SANDERS B. Nitric oxide modulation of TNF- α -induced cardiac contractile dysfunction is concentration dependent. *Am J Physiol*, v. 278, p. H1955–H1965, 2000.
28. MÜNCH G, BÖLCK B, BRIXIUS K, REUTER H, MEHLHORN U, BLOCH W, SCHWINGER RHG. SERCA2a activity correlates with the force-frequency relationship in human myocardium. *Am J Physiol*, v. 278, p. H1924–H1932, 2000.





MÓDULO TEMÁTICO

Fisiopatologia aplicada à clínica

Autor:

Antonio Carlos Pereira Barretto

Prof. Livre-Docente em Cardiologia pela USP

Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração - HC-FMUSP

Não é nossa intenção analisar a fisiopatologia como os livros de texto o fazem, mas procuraremos ressaltar as principais alterações discutindo suas implicações no tratamento^{1,2}.

A insuficiência cardíaca (IC) foi durante muito tempo valorizada como síndrome na qual as alterações hemodinâmicas eram as possíveis determinantes da evolução³. O tratamento tinha como objetivo reverter essas alterações e, para tanto, prescreviam-se inotrópicos, diuréticos e vasodilatadores. Embora houvesse melhora das condições clínicas e hemodinâmicas, elas não foram acompanhadas de redução na mortalidade, permitindo supor que outros fatores teriam papel preponderante na determinação dessa alta mortalidade.

Hoje sabemos que a fisiopatologia da IC é mais complexa que anteriormente se supunha, participando na sua gênese entre outros mecanismos a estimulação simpática e neuro-hormonal, a remodelação ventricular, a elevação das citocinas e apoptose.

Endereço para correspondência:

Serviço de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração - HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César
05403-900 - São Paulo - SP
Telefax: (11) 3069-5417

Estimulação Neuro-hormonal

Assim que ocorre uma diminuição do débito cardíaco, o organismo aciona os mecanismos adaptativos: Frank-Starling, hipertrofia miocárdica, estimulação neuro-hormonal e simpática, que, acionados, procuram reverter essa diminuição, visando manter as condições hemodinâmicas¹⁻³.

Nas pequenas reduções da função cardíaca, esses mecanismos são suficientes para a restauração do equilíbrio, mas nas mais intensas são insuficientes, e sua perpetuação, hoje sabemos, tem papel importante na descompensação da IC. Dois grupos de neuro-hormônios são estimulados na IC, um com ação vasoconstritora e outro com ação vasodilatadora². Os hormônios vasoconstritores (noradrenalina, sistema renina-angiotensina-aldosterona, arginina-vasopressina) são antinatriuréticos, antidiuréticos e geralmente têm propriedades de promover hipertrofia, enquanto os vasodilatadores (fator atrial natriurético, prostaglandinas, sistema caliceína e cinina) são natriuréticos, diuréticos e têm efeitos antimitogênicos. Os grandes estudos de IC documentaram sua importância, pois nos pacientes com disfunção ventricular assintomáticos, analisados nos estudos SAVE e SOLVD de prevenção, pode-se observar que havia aumento predominante dos neuro-hormônios com efeito vasodilatador, como o peptídeo atrial natriurético². A vasodilatação resultante provavelmente induz a melhora hemodinâmica, fato que explica por que esses pacientes continuam sem sintomas.

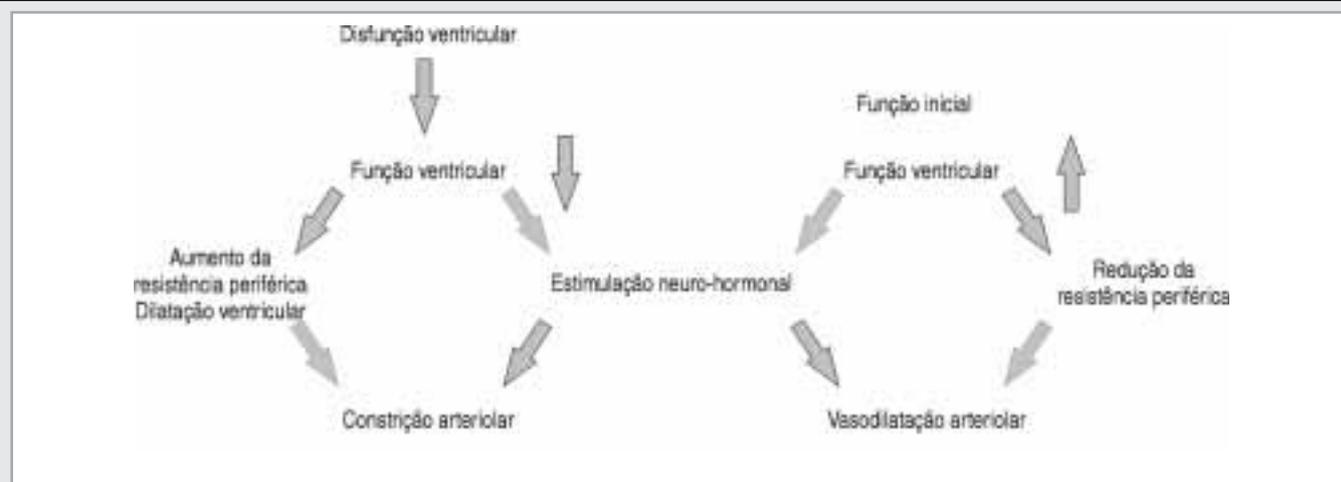
Quando o dano miocárdico é mais intenso, a estimulação inicial não reverte as alterações induzidas, levando a um maior aumento da estimulação neuro-hormonal; nessas circunstâncias predominam os efeitos dos hormônios vasoconstritores, como demonstrado nos estudos com pacientes sintomáticos (estudos CONSENSUS, SOLVD tratamento e AIRE)^{2,3}. Este aumento induz a vasoconstrição, tornando ainda mais difícil a ejeção e determinando piora da situação funcional do coração, aumentando a descompensação cardíaca, a progressão da doença e a mortalidade (figura 1).

Assim, embora a elevação neuro-hormonal transitória seja um mecanismo importante para a manutenção da homeostase, a persistência dos neuro-hormônios em níveis elevados induz a uma série de alterações que provocam pro-



FIGURA 1

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – FISIOPATOLOGIA



Esquema do papel da estimulação neuro-hormonal nos pacientes assintomáticos (direita) e sintomáticos, quando se instala um círculo vicioso que induz piora progressiva.

gressão das doenças em que ela ocorre. O papel deletério da estimulação neuro-hormonal pode ser verificado pelo resultado dos grandes “trials”. Quando, no tratamento da IC, se empregaram drogas que aumentaram a estimulação neuro-hormonal, como os inotrópicos ou a nifedipina, observou-se um aumento da mortalidade. As drogas consideradas neutras, como a amlodipina, a felodipina e o mibefradil, não reduziram mas também não aumentaram a mortalidade. As drogas que reduziram os níveis dos neuro-hormônios, como os inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II e os betabloqueadores, reduziram a mortalidade, documentando que é fundamental reduzir o nível dos neuro-hormônios para se reduzir a mortalidade dos pacientes com IC.

Sua importância pode ainda ser avaliada nos estudos que trataram os pacientes nas formas avançadas da IC, uma vez que, embora tenha havido importante redução da mortalidade, elas permanecem elevadas⁴. O emprego de doses mais elevadas dos inibidores da ECA nesses pacientes induz melhora clínica mais acentuada, melhora no desempenho físico e maior estabilidade clínica, com menor número de descompensações e menor número de hospitalizações, mostrando que uma redução maior dos neuro-hormônios acentua a melhora clínica.

Da mesma forma, a importância dos neuro-hormônios pode ser avaliada quando se associaram aos inibidores da ECA outros bloqueadores hormonais, como a espironolactona e os betabloqueadores, e se obteve uma redução de mortalidade mais expressiva.

Podemos concluir que a estimulação neuro-hormonal tem papel importante na fisiopatologia da IC, que os neuro-hormônios são importantes marcadores prognósticos e que é pos-

sível modular seu aumento, modificando a história natural da IC. Por outro lado, aprendemos que a modulação induzida pelos inibidores da ECA não é completa e que a prescrição de outros bloqueadores conjuntamente podem melhorar ainda mais os resultados.

Novas formas de modular o sistema neuro-hormonal vêm sendo descritas. Os inibidores das endopeptidases (candroxilato, omapatrilato) inibem a degradação do peptídeo atrial natriurético, e seu emprego clínico vem demonstrando aumento da excreção de sódio e redução das pressões atrial esquerda e direita^{2,4}. São substâncias que inibem também a enzima conversora. Assim, essas drogas modulam a estimulação neuro-hormonal, interferindo em dois mecanismos e aumentando os níveis do peptídeo atrial natriurético associado à inibição da enzima conversora. Os resultados dos estudos preliminares com tais drogas sugerem que esse bloqueio duplo provoca respostas superiores às observadas com os clássicos inibidores da enzima conversora.

A própria infusão do peptídeo atrial natriurético⁵ tem sido utilizada e induzido boa resposta hemodinâmica, sendo proposta como medicação endovenosa para pacientes descompensados.

Estimulação Simpática

Embora a atividade simpática seja importante para a manutenção dos indivíduos, sua elevação persistente, como observado na IC, é deletéria. A magnitude da atividade simpática parece prever a sobrevida dos pacientes com IC; pacientes com níveis de noradrenalina plasmática superiores a 800 pg/ml têm mortalidade superior a 70%⁶.

Os mecanismos responsáveis por esses efeitos não são totalmente conhecidos, mas a exposição prolongada à noradrenalina está associada a uma variedade de efeitos adversos, fisiológicos bioquímicos e moleculares.

A atividade simpática pode ser avaliada diretamente por microeletrodos colocados em nervos periféricos (nervo fibular) ou, indiretamente, estudando a resposta dos órgãos efetores, como a frequência cardíaca e sua variabilidade, ou por dosagem do seu nível plasmático ou da velocidade de liberação da noradrenalina (“spillover”).

Em condições normais, há um predomínio da atividade parassimpática em decorrência dos potentes barorreflexos arteriais⁶. Com a progressão da IC, os sinais inibitórios dos barorreceptores arteriais diminuem e os excitatórios aumentam, provocando aumento no tráfico simpático e aumento da atividade simpática em geral.

O aumento da atividade simpática é notado primeiramente no coração, antes do aumento da atividade simpática renal e muscular, antecedendo o aumento dos níveis séricos de noradrenalina. Na IC, os níveis de noradrenalina estão elevados, mesmo em pacientes com disfunção ventricular assintomática, e aumentam ainda mais com a progressão da IC¹⁶. Nas formas avançadas, a liberação da adrenalina (“spillover”) quase dobra, e sua captura e “clearance” são marcadamente reduzidas, todos estes fatores contribuindo para aumentar a atividade simpática^{6,7}.

A resposta dos órgãos efetores modifica-se com a IC. Os ventrículos passam a apresentar redução na densidade dos receptores betaadrenérgicos.

O aumento da atividade simpática é inicialmente benéfico, aumentando o débito cardíaco e redistribuindo o fluxo de áreas esplâncnicas para o coração e a musculatura esquelética.

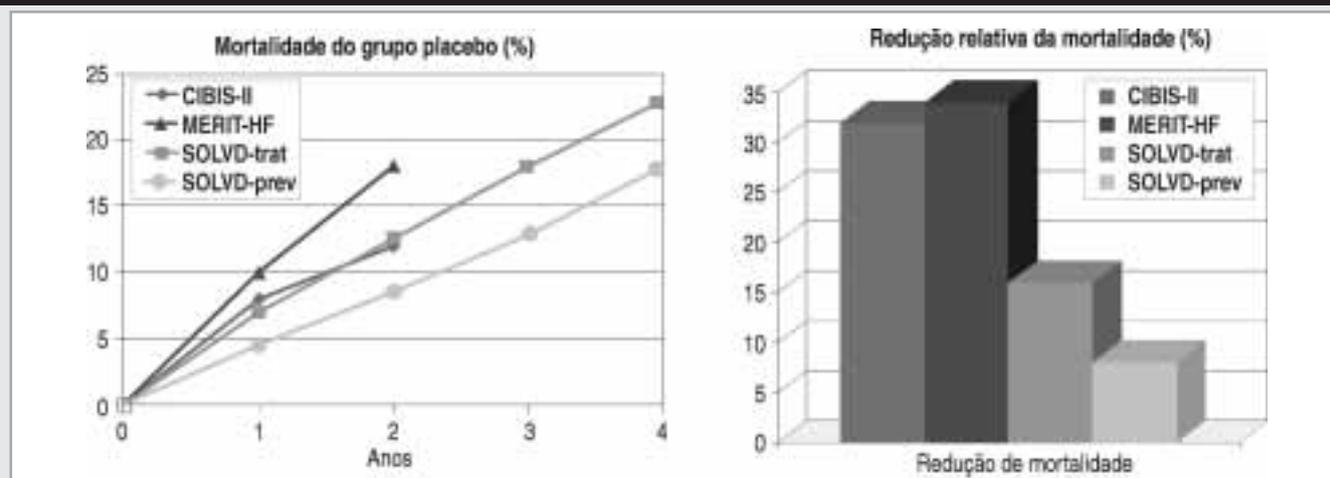
Entretanto, a estimulação simpática sustentada, como observada na IC, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e outros neuro-hormônios, levando a progressiva retenção de água e sal, vasoconstrição, edema, aumento da pré e pós-carga, arritmias etc. A noradrenalina provoca ainda inúmeros efeitos diretos nos miócitos, tais como indução de programação genética fetal, “downregulation” dos genes reguladores do cálcio, hipertrofia miocárdica, apoptose e necrose. Assim, embora inicialmente a resposta pareça ser adaptativa e de utilidade para elevar o débito cardíaco e a pressão arterial, a ativação prolongada e excessiva é deletéria⁷.

Pelos seus efeitos de suporte da circulação, durante muito tempo se consideraram contra-indicados betabloqueadores para portadores de IC. Entretanto, alguns pesquisadores documentaram que o tratamento a longo prazo com betabloqueadores podia produzir benefícios clínicos e hemodinâmicos. Quatro estudos mostraram que carvedilol (US-Carvedilol e COPERNICUS), bucindolol (CIBIS II) e metoprolol (MERIT-HF) reduzem a mortalidade de pacientes em classe II/III/IV.

A compreensão do papel da atividade simpática como um todo na IC permite entender por que os benefícios dos betabloqueadores não são observados no início do tratamento. Num primeiro momento há necessidade de o organismo reverter as alterações induzidas pela elevação adrenérgica continuada para que ocorra a melhora na função cardíaca. Daí a importância de se iniciar com doses baixas a fim de evitar o efeito inotrópico negativo da droga. Aumentando-se lentamente as doses, a cada 15 dias, deixamos o organismo reverter as alterações sem induzir efeitos colaterais e promover a desejada melhora da função cardíaca. Hoje temos evidências de que os betabloqueadores parecem ser

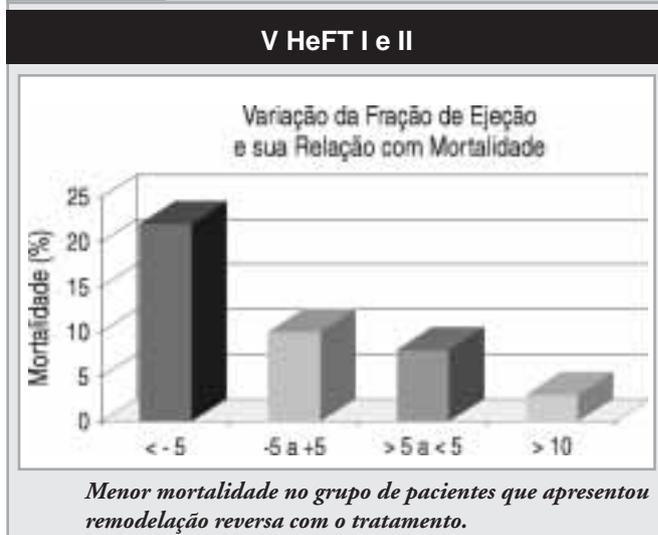
FIGURA 2

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA



Maior redução de mortalidade nos estudos com betabloqueadores em relação àqueles com inibidores da enzima conversora, apesar de a evolução ser semelhante nos grupos placebo desses estudos.

FIGURA 3



superiores aos inibidores da ECA na indução de melhora da função cardíaca e na redução da mortalidade, pois em pacientes com quadros clínicos semelhantes os betabloqueadores induzem o dobro de redução de mortalidade (figura 2).

A atividade simpática pode ser modulada também por medicamentos de ação central, como a reserpina, a alfametildopa ou a moxonidina. Essas drogas teriam como vantagem não apresentar os efeitos inotrópicos negativos dos betabloqueadores e poderiam, pela redução da atividade simpática, ser de utilidade no tratamento da IC⁸. O estudo MOXCON, desenhado para avaliar se a moxonidina reduzia a mortalidade de pacientes com IC, foi precocemente interrompido por aumentá-la. Assim, embora do ponto de vista teórico haja outras opções para reduzir a atividade simpática, na prática somente os betabloqueadores se mostram como opção segura.

Remodelação Ventricular

A insuficiência cardíaca é hoje reconhecida como uma desordem estrutural progressiva de remodelação ventricular e não somente como modelo de redução de contratilidade^{2,9}. Remodelação ventricular é a denominação de adaptações fisiopatológicas dos ventrículos em resposta a mudanças nas condições de enchimento. Essas adaptações incluem alterações na massa ventricular, volume e forma dos ventrículos. A remodelação é desencadeada em resposta a aumentos da pré e pós-carga e também como resultado de lesão miocárdica (infarto, cardiomiopatia). É um processo complexo que tem grande importância na progressão da doença. Participam da remodelação a hipertrofia dos miócitos, a fibrose, a necrose celular e a apoptose.

Nos vários estudos pós-infarto ou de IC a sua importância prognóstica ficou bem documentada. Quanto maior

o diâmetro das câmaras cardíacas pior a evolução dos pacientes^{2,9}.

Estudos têm demonstrado que drogas que modificam a remodelação ventricular, prevenindo ou retardando a dilatação cardíaca, melhoram a evolução dos pacientes. Não são todas as drogas que influem na remodelação cardíaca. Estudos em animais no pós-infarto mostram que betabloqueadores e inibidores da ECA previnem a dilatação cardíaca, enquanto nitratos e digital não o fazem. Desta forma, evidências clínicas e experimentais sugerem que o sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema simpático têm papel importante no processo.

A importância da remodelação ventricular pode ser avaliada pela evolução dos pacientes nos grandes estudos, quando se observou melhor evolução para aqueles que apresentaram maior redução dos volumes cardíacos, evolução intermediária para aqueles que não dilataram e evolução pior para aqueles que tiveram seus volumes aumentados (figura 3). Hoje as evidências destacam a importância de se reverter a remodelação ventricular para se modificar a evolução dos pacientes com IC.

Dentre as drogas usualmente empregadas no tratamento da IC, os betabloqueadores parecem reverter mais intensamente a remodelação ventricular, aumentando mais expressivamente a fração de ejeção do que os inibidores da ECA ou do que os digitálicos.

Citocinas

Recentemente, evidências mostraram que, em adição à elevação neuro-humoral, ocorre disfunção endotelial e há superexpressão de um grupo diferente de moléculas biologicamente ativas, as citocinas¹⁰⁻¹².

O termo citocinas é aplicado para um grupo heterogêneo de moléculas protéicas, com peso molecular pequeno, que têm ação a curta distância (ação parácrina e autócrina).

Na fisiopatologia da IC, duas classes de citocinas parecem ter papel importante: as endotelinas, vasoconstritoras e com efeito inotrópico positivo, e aquelas com atividade pró-inflamatória e ação vasodepressora: o fator alfa de necrose tumoral, interleucina 1-beta e interleucina 6.

Desde a descoberta da endotelina, três isoformas foram identificadas. A endotelina 1, a mais estudada, apresenta importante ação vasoconstritora e inotrópica positiva, induz retenção de água e sódio e ativação de vários sistemas neuro-hormonais e do sistema simpático e tem propriedades de promover crescimento celular. A endotelina 1 exerce sua ação vasoconstritora e inotrópica através de dois receptores, ET_A e ET_B. O papel dos receptores ET_A é responsável pela ação vasoconstritora e inotrópica. O dos receptores ET_B não é totalmente conhecido, mas sua estimulação parece gerar óxido nítrico e prostaglandinas.

À semelhança dos neuro-hormônios, os níveis de endotelina 1 aumentam com a gravidade da IC e mostram correlação com o prognóstico da doença. Embora sua ativação possa ser adaptativa no início, sua superativação, provocando exaustão da contratilidade miocárdica e arritmias, contribui para sua progressão.

FIGURA 4

**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
NEURO-HORMÔNIO E CITOCINA**

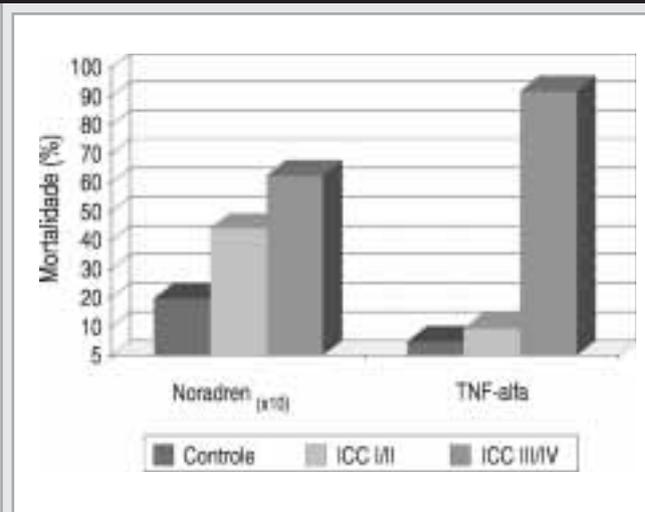


Gráfico mostrando o aumento dos níveis de noradrenalina sérica e de fator de necrose tumoral com o aumento dos sintomas. Observar o expressivo aumento de fator de necrose tumoral nos pacientes em classe funcional III/IV.

Da mesma forma que os inibidores da ECA e betabloqueadores, inibidores da endotelina podem influenciar benéficamente a evolução da IC. Experimentalmente, o bosentan, um antagonista da endotelina, induziu redução de mortalidade em ratos com IC, e o estudo REACH-1 mostrou que, com tratamento ativo, um menor número de pacientes descompensou, sugerindo que o bloqueio da endotelina é benéfico na evolução da IC.

Quanto às citocinas pró-inflamatórias e vasodepressoras, seus níveis encontram-se elevados, especialmente nas formas mais avançadas de IC, havendo boa correlação dos níveis de fator de necrose tumoral e interleucina 6 e a evolução clínica dos pacientes. Baruzzi¹³, em sua Tese de Doutorado (figura 4), mostra que quando se comparam pacientes em CF I/II àqueles com CF III/IV, observa-se aumento mais significativo de fator de necrose tumoral que

de noradrenalina, permitindo supor que as citocinas teriam papel mais preponderante na descompensação cardíaca que os níveis de noradrenalina.

O papel das citocinas na fisiopatologia da IC não é conhecido, mas há evidências de que reduziram os níveis da sintetase do óxido nítrico e aumentariam a expressão extracelular da matriz¹⁴.

Alguns pesquisadores vêm demonstrando que os efeitos benéficos de algumas drogas podem ser mediados por redução dos níveis de citocinas. Assim, betabloqueadores parecem reduzir a expressão de interleucina 2. Amiodarona, pentoxifilina e carvedilol reduzem os níveis de fator de necrose tumoral e interleucina 6.

Apoptose

Na IC avançada constata-se perda progressiva de miócitos em decorrência de sua necrose ou apoptose¹⁵. A estimulação betaadrenérgica produz necrose celular em modelos experimentais. Aldosterona também parece produzir necrose dos miócitos durante terapêutica prolongada.

Apoptose (ou morte celular programada) é um processo que requer dispêndio de energia, no qual as células são destruídas por ação enzimática do seu próprio DNA. A apoptose é fisiologicamente importante na maturação de alguns sistemas do organismo, mas hoje acredita-se que os genes envolvidos em apoptose estejam super-regulados na IC. Citocinas são indutoras de apoptose, enquanto betabloqueadores e inibidores da ECA são drogas que parecem reduzi-la.

O papel da apoptose na progressão da IC e como marcador prognóstico vem sendo intensamente pesquisado nos últimos congressos; está aumentada nas formas avançadas de IC, sendo provavelmente responsável pela irreversibilidade da evolução dos pacientes nesta fase. O tratamento no início dos quadros é a melhor forma de se prevenir a instalação da apoptose.

Como se pode observar, a fisiopatologia da IC é complexa, com vários mecanismos sendo ativados simultaneamente, havendo também importante inter-relacionamento de vários deles.

A análise da terapêutica da IC permite concluir que isoladamente nenhuma das várias drogas atualmente utilizadas tem capacidade de reverter as alterações fisiopatológicas. Esses múltiplos mecanismos ativados permitem supor que para muitos pacientes será necessária a interação de diferentes drogas para seu controle. Nas formas avançadas de IC já é usual o emprego de politerapia, devendo-se ressaltar que bons resultados são obtidos com a otimização dessas várias drogas.



Referências bibliográficas

1. CHAGAS ACP. Novos conhecimentos fisiopatológicos, novas condutas clínicas. *Rev Soc Cardiol Esp*, v. 2, p. 209–313, 1998.
2. PEREIRA BARRETTO AC. Da fisiopatologia à prática clínica. *Rev Soc Cardiol Est S Paulo*, v. 9, p. 35–44, 1999.
3. PACKER M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet*, v. 340, p. 88–95, 1992.
4. BAIG MK, MAHON N, MCKENNA WJ et al. The pathophysiology of advanced heart failure. *Am Heart J*, v. 135, suppl 2, p. S 216–S230, 1998.
5. MILLS RM, LEJENTEL TH, HORTON DP et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of Neseritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure. A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, v. 34, p. 155–162, 1999.
6. FLORAS JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v. 22, suppl A, p. 72A–84A, 1993.
7. BARUZZIACA. Efeitos agudos do inibidor da enzima de conversão da angiotensina na vasodilatação endotélio-dependente em portadores de miocardiopatia dilatada idiopática. São Paulo: 1999. (Tese de doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)
8. BRISTOW MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol*, v. 80, suppl L, p. 26L–40L, 1997.
9. PRICHARD BNC, GRAHAM BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens*, v. 15, suppl 1, p. S47–S55, 1997.
10. FRANCIS GS. Changing the remodeling process in heart failure: basic mechanisms and laboratory results. *Curr Opin Cardiol.*, v. 13, p. 156–161, 1998.
11. SHAN K, KURRELMMEYER K, SETA Y et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol*, v. 12, p. 218–223, 1997.
12. DE KEULENAER GW, BRUTSAERT DL. Pathogenesis of heart failure. Changing conceptual paradigms. *Acta Cardiol*, v. 53, p. 131–141, 1998.
13. BLUM A, MILLER H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J*, v. 135, p. 181–186, 1998.
14. HASPER D, HUMMEL M, KLEBER FX et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur. Heart J*, v. 19, p. 761–765, 1998.
15. DAVIES MJ. Apoptosis in cardiovascular disease. *Heart*, v. 77, p. 498–501, 1997.





CASO CLÍNICO

: Hipertensão arterial e : insuficiência cardíaca : congestiva

Comentários:

Dra. Sandra Balieiro Abrahão
*Médica, Doutora em Nefrologia pela
Universidade de São Paulo*

Dr. Marcelo M. Machado*
*Professor Titular de Nefrologia da
Faculdade de Medicina da USP*

EJ, sexo feminino, 43 anos, negra, do lar, casada, natural e residente em São Paulo, SP, foi atendida na Liga de Hipertensão do HCFMUSP pela primeira vez em dezembro de 1997.

À época sua queixa era de hipertensão arterial havia oito anos, com controle pressórico inadequado. Referia que o diagnóstico inicial fora feito em visita médica de rotina, em que fora constatada pressão arterial de 158 x 102 mmHg. Medicada há oito anos com dieta hipossódica e hidroclorotiazida e mantida em acompanhamento ambulatorial irregular. Referia evolução com controle inadequado dos níveis tensionais, e piora progressiva no último ano. Em 1996 começou a apresentar precordialgia e dispnéia aos médios esforços. Nessa ocasião foi medicada com maleato de enalapril 10 mg, uma vez ao dia, e a hidroclorotiazida foi substituída por furosemida 40 mg ao dia. Evoluiu com melhora dos sintomas, sem retornar para controle.

À admissão referia tosse seca, precordialgia de moderada intensidade, com duração de cinco minutos, desencadeada por esforço, sem fatores acompanhantes. Referia ainda dispnéia a médios esforços, acompanhada de cansaço extremo nos últimos dois meses. Negava alterações de peso significantes no último ano, tabagismo e uso de álcool; referia vida sedentária, necessitava de dois travesseiros “altos” para dormir e que os pais eram hipertensos e falecidos “do coração”; a mãe era

diabética; desconhecia estado de saúde dos cinco irmãos. De antecedentes pessoais, referia apendicectomia aos 20 anos e negava outras cirurgias ou patologias; V gesta, V para (5 partos normais a termo).

Ao exame físico de admissão (dez./1997) estava corada, eupnéica, hidratada, com peso de 52 kg e 1,58 m de altura. Pressão arterial em decúbito horizontal dorsal em membro superior direito era 168 x 108 / 164 x 106 / 162 x 106 mmHg; frequência cardíaca 110 batimentos por minuto. Aorta palpável em fúrcula; tireóide normal à palpação; estase jugular+. Ausculta cardíaca normal (exceto pela taquicardia), sem sopros, ritmo em dois tempos, sem desdobramentos de bulhas, que eram normofonéticas. Ausculta pulmonar simétrica e normal, sem ruídos adventícios. Abdome plano, flácido, indolor, exceto em região de rebordo costal direito, com fígado palpável a dois centímetros, discretamente doloroso, baço não-palpável; ruídos hidroaéreos presentes; Giordano negativo. Membros inferiores com edema indolor ++ e pulsos periféricos palpáveis e simétricos.

Em dezembro de 1997 iniciou investigação diagnóstica para avaliar possível causa secundária de hipertensão arterial e o estado de comprometimento dos órgãos-alvo. A avaliação laboratorial mostrou:

- hemoglobina = 13,2 g/dl;
- hematócrito = 39%;

***Endereço para correspondência:**

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
Instituto Central - 7º andar - sala 711F
05403-900 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 853-5079
Fax: (11) 883-7683
E-mail: nefrologia@hcnet.usp.br



- leucograma = 7.000 mm³, com diferencial normal;
- creatinina = 0,8 mg/dl;
- sódio plasmático = 138 mEq/l;
- potássio plasmático = 3,8 mEq/l;
- ácido úrico = 8,8 mg/dl;
- glicemia = 168 mg/dl;
- hemoglobina glicosilada = 8,6 g/dl;
- colesterol total = 202 mg/dl;
- LDL-C = 146 mg/dl;
- HDL-C = 38 mg/dl;
- triglicérides = 140 mg/dl;
- urina I + sedimento quantitativo:
 - densidade = 1028;
 - pH = 5;
- proteínas e glicose = negativos;
- leucócitos = 5.000/ml;
- hemácias = 3.500/ml;
- proteinúria 24 horas = negativa;
- TGO = 17 UI/L;
- TGP = 11 UI/L.
- Fundo de olho: normal.
- Eletrocardiograma: ritmo sinusal, frequência cardíaca de 110 batimentos por minuto; sobrecarga ventricular esquerda.
- O RX de tórax evidenciou aumento de imagem cardíaca (às custas de ventrículo esquerdo); botão aórtico proeminente.
- A cintilografia renal com DTPA mostrou fluxos simétricos e curvas normais.
- A ultra-sonografia renal mostrou rins normais com ecogenicidade normal.
- O ecocardiograma apresentava:
 - valvas normais,
 - contratilidade preservada,
 - hipertrofia ventricular esquerda,
 - aorta = 32,
 - átrio esquerdo = 38,
 - ventrículo esquerdo: diâmetro diastólico = 51 mm, sistólico = 37 mm,
 - septo interventricular = 14 mm, parede posterior = 12 mm,

- redução de complacência ventricular esquerda,
- a massa miocárdica calculada era de 299 g ou 166 g por metro quadrado de superfície corpórea.

Nessa época, a dose do IECA foi aumentada para 20 mg ao dia, mantendo-se furosemida 40 mg ao dia e associando-se digoxina 0,25 mg ao dia. Recebeu orientação dietética para dieta hipossódica.

Dois meses depois, a pressão arterial se mantinha 152 x 98 mmHg, a sintomatologia havia desaparecido, o edema e a estase jugular, regredido, e o fígado era palpável no rebordo costal direito. Arteriografia renal seletiva sem lesões (artérias renais prévias). Metanefrinas urinárias normais.

A dose de enalapril foi aumentada para 40 mg ao dia e o restante da medicação, mantida. Foi solicitado GTT e iniciada dieta hipocalórica.

Seis meses depois, o ecocardiograma mostrava redução de massa miocárdica (262 g ou 152 g/m²). Em junho de 1999, a massa miocárdica se reduzia a 240 g ou 141 g/m².

Em junho de 2000, a paciente se mantinha estável, assintomática, em uso do mesmo esquema terapêutico, mantendo níveis pressóricos em torno de 142 x 76 mmHg; glicemia e hemoglobina glicosilada normais.

Discussão

Cinco décadas de pesquisa epidemiológica do estudo de Framingham¹ demonstraram que a hipertensão é um poderoso fator comum de contribuição para todas as principais doenças cardiovasculares, incluindo doença coronariana, acidentes vasculares cerebrais, doença arterial periférica, doença renal e insuficiência cardíaca. Uma confirmação importante foi a de que a hipertensão geralmente ocorre associada a outros fatores de risco; apenas em 20% dos casos ocorre isoladamente. Os outros fatores de risco que tendem a acompanhar a hipertensão incluem intolerância à glicose, obesidade, hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) e dislipidemia.

O presente caso refere-se a uma paciente negra, hipertensa, que apre-

sentava, como fatores de risco, diabetes e HVE.

Um dos primeiros estudos que verificou os riscos da hipertensão não-controlada foi conduzido por Perera² em 1955. O autor descreveu a evolução espontânea da hipertensão em um grupo de 500 pacientes sem tratamento, seguidos desde o diagnóstico até o óbito. Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O estudo Framingham³ iniciou-se em 1948 como um estudo prospectivo de investigação da prevalência, incidência e precursores da doença cardiovascular. Em 1971 foram incluídos, além de alguns participantes do estudo original, outros descendentes destes, com idade variando de 40 a 89 anos, com o objetivo de avaliar os riscos da hipertensão para o desenvolvimento da ICC. O desenvolvimento da ICC em hipertensos comparativamente aos normotensos foi duas vezes maior entre os homens e três vezes entre as mulheres. Análises dos dados demonstraram que a hipertensão contribuiu para 39% dos casos no sexo masculino e 59% no sexo feminino. Dentre os indivíduos hipertensos, infarto do miocárdio, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda e doença valvular cardíaca foram preditivos do elevado risco para ICC em ambos os sexos.

Embora dislipidemia, diabetes, tabagismo e hipertensão arterial sejam os principais fatores de risco para a doença cardiovascular, eles não são os únicos⁴. Além de outros fatores de risco primário como obesidade, sedentarismo e estresse, e fatores de risco emergentes, como HDL baixa, triglicérides elevados, atividade inflamatória e atividade trombótica e fibrinolítica⁵, outros fatores de risco precisam ser identificados para reduzir mortalidade e morbidade. Dados epidemiológicos e experimentais sugerem que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha importante papel no aumento do risco de eventos cardiovasculares^{1,6}.

Recente publicação de resultados do estudo de Framingham¹ avalia a estratificação de risco na hipertensão arterial e recomenda que os pacientes sejam avaliados do ponto de vista do perfil de riscos multivariados. Esta avaliação disponível para doença arterial coronariana,





acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca possibilita ao médico a compilação de toda a informação relevante sobre fatores de risco para precisa estimativa do risco.

No presente caso, a paciente vinha sendo mantida com glicemia controlada e a redução da HVE era um objetivo do tratamento. Ao manejarmos os fatores de risco (no caso HVE), devemos analisar as alterações fisiopatológicas associadas. No caso da HVE, sabemos que ocorrem alterações hemodinâmicas coronarianas de redução de fluxo sanguíneo coronariano, diminuição da reserva de fluxo com resistência coronariana vascular aumentada ou mínima e disfunção endotelial. Além disso, participa de maneira importante a deposição aumentada de colágeno dentro das paredes ventriculares e perivasculares. Essas alterações podem ser exacerbadas pelo envelhecimento e talvez por aumento de ingestão de sal. As conseqüências dessas alterações funcionais e estruturais incluem piora da disfunção endotelial, da hemodinâmica coronariana e da função contrátil (sistólica e diastólica) dos ventrículos. As conseqüências clínicas dessas alterações podem ser *angina pectoris* (com ou sem aterosclerose), infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias e até morte súbita. Portanto, nem tudo o que é clinicamente reconhecido como HVE é real hipertrofia de miócitos com remodelação estrutural. Outras importantes alterações comórbidas ocorrem afetando diretamente o risco: fibrose ventricular, disfunção endotelial e piora da hemodinâmica coronariana.

No caso da paciente EJ, o objetivo do tratamento anti-hipertensivo era melhorar o perfil de risco multivariado (estabilização do DM e regressão da HVE), atingindo as metas propostas no “VI JNC”⁶.

No que se refere à HVE, sabe-se que mesmo medidas não-farmacológicas, como modificações do estilo de vida (redução de peso, redução da ingestão de sal), se suficientemente agressivas, podem levar à regressão.

Quando a indicação for tratamento farmacológico, deve-se considerar que a

maior parte das classes terapêuticas de agentes anti-hipertensivos são eficazes em induzir regressão da HVE.

Vasodilatadores, tais como minoxidil e hidralazina, não têm efeito na regressão da HVE, possivelmente porque taquicardia reflexa, estimulação de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona associadas a essas drogas podem se contrapor ao benefício da redução na pós-carga.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são os agentes de escolha para tratar pacientes com hipertensão e ICC⁷. Tem sido demonstrado que usados isoladamente ou em combinação com diuréticos e digoxina, os inibidores da enzima de conversão reduzem a morbidade e a mortalidade em pacientes com ICC, com ou sem hipertensão concomitante^{8,9}. Os IECA, ao promoverem artério e venodilatação, além de modulação neuro-hormonal e bloqueando a ativação do sistema renina-angiotensina, podem retardar a progressão da insuficiência cardíaca e da aterosclerose. A idéia de que a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode prevenir eventos cardiovasculares não é nova. Inúmeros cientistas, bioquímicos, fisiologistas, farmacologistas, clínicos e pesquisadores ligados à biologia molecular têm trabalhado nesta teoria. Brunner et al.^{10, 11} reconheceram a importância do sistema no início dos anos 70 e, trabalhando no laboratório de Laragh, estabeleceram a relação entre a presença de atividade plasmática de renina elevada e o risco para eventos cardiovasculares. Sabe-se hoje que se trata de parâmetro independente e com valor preditivo em ambos os sexos e sem distinção de raça.

O desenvolvimento dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) por Ondetti et al.¹² tornou possível bloquear o sistema farmacologicamente, evidenciando o papel da angiotensina II nas doenças cardiovasculares. Hipertensão e insuficiência cardíaca tornaram-se os principais focos terapêuticos dos IECA, mas já no início da década de 80 era claro que esses agentes tinham espectro de atuação bem maior do que simplesmente

reduzir a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial.

Recente reanálise dos dados de 20 anos de pressão arterial do estudo de Framingham – Coração¹³ sugere que o grau de benefício esperado da redução na pressão arterial no estudo pode ter sido subestimado. Portanto, além do benefício de reduzir a pressão arterial, é provável que os IECA exerçam mecanismos adicionais diretos importantes no coração ou na vasculatura. Esses mecanismos podem incluir antagonismo direto aos efeitos vasoconstritores da angiotensina II, proliferação das células vasculares do músculo liso, ruptura de placas ateromatosas, melhora da função endotelial vascular, redução da hipertrofia ventricular esquerda e aumento da fibrinólise⁶.

Quando os IECA estão contra-indicados, ou não são bem tolerados, uma alternativa eficaz para o tratamento da ICC, com hipertensão ou não, pode ser a associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida, pois essa combinação, além de produzir a necessária vasodilatação, pode ter efeito benéfico sobre a função ventricular esquerda e a sobrevivência¹⁴.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II têm efeitos hemodinâmicos similares aos IECA, mas há poucos dados na literatura sobre seus efeitos a longo prazo sobre morbidade e sobrevivência. No estudo ELITE (“The Evaluation of Losartan In The Elderly Study”), losartan mostrou ser superior a captopril na redução da mortalidade em pacientes com ICC e foi melhor tolerado¹⁵. No entanto, atualmente, com os dados disponíveis, a recomendação do “Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC)”⁷ é que o uso dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II seja reservado “primariamente” para os pacientes que não toleram os IECA, mas para os quais os IECA estão indicados.

O papel dos betabloqueadores e dos antagonistas dos canais de cálcio não está bem definido e há estudos em andamento para determinar benefícios sobre morbidade e sobrevivência.





Referências bibliográficas

1. KANNEL WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*, v. 13, suppl 2, p. 3S–10S, 2000.
2. PERERA GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis*, v. 1, p. 33–42, 1955.
3. STOKES III J, KANNEL WB, WOLF PA, CUPPLES LA, D'AGOSTINO RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years - Follow-up in the Framingham Study. *Circulation*, v. 75, suppl 5, p. S65–S73, 1987.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators *. 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.
5. LOTUFO PA. Risco cardiovascular global: novos conceitos sobre uma velha realidade. In: Mion Jr D, Nobre FL. 1999; p. 31–43.
6. LONN EM, YUSUF S, JHA P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*, v. 90, p. 2056–2069, 1994.
7. THE SIXTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. *Arch Intern Med*, v. 157, p. 2413–2446, 1997.
8. THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, v. 325, p. 293–302, 1991.
9. GARG R, YUSUF S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting –enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*, v. 273, p. 1450–1456, 1995.
10. BRUNNER HR, LARAGH JH, BAER L et al. Essential hypertension, renin and aldosterone heart attack and stroke. *N Engl J Med*, v. 286, p. 441–449, 1972.
11. BRUNNER HR, SEALEY JE, LARAGH JH. Renin as a risk factor in essential hypertension: more evidence. *Am J Med*, v. 55, p. 295–302, 1973.
12. ONDETTI MA, RUBIN B, CUSHMAN DW. Design of specific angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*, v. 196, p. 441–444, 1977.
13. CLARKE R, SHIPLEY M, LEWINGTON S et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow up of prospective studies. *Am J Epidemiol*, v. 150, p. 341–353, 1999.
14. COHN JN, ARCHIBALD DG, ZIESCHE S, FRANCIOSA JA, HARSTON WE, TRISTANI FE, DUNKMAN WB, JACOBS W, FRANCIS GS, FLOHR FK et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, v. 314, p. 1547–1552, 1986.
15. PITT B, SEGAL R, MARTINEZ FA, MEURERS G, COWLEY AJ, THOMAS I, DEEDWANIA PC, NEY DE, SNAVELY DB, CHANG PI. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet*, v. 349, p. 747–752, 1997.





Síndrome da apnéia do sono e hipertensão arterial sistêmica

Autores:

Dr. Miguel Gus*

*Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul
Fundação Universitária de Cardiologia*

Dra. Juliana Fernandes

Dr. Daniel Nunes

*Bolsistas do Serviço de Hipertensão do
Instituto de Cardiologia do RS –
Fundação Universitária de Cardiologia*

Introdução

A hipertensão é um fator de risco de alta prevalência em praticamente todos os países. O “VI Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC)”¹ destaca que um dos desafios na prevenção e tratamento da hipertensão (HAS) dentro dos EUA no próximo milênio será o de modificar essa realidade. Calcula-se que pelo menos 50 milhões de norte-americanos são hipertensos (pressão sistólica > 140 mmHg ou diastólica > 90 mmHg). Estudos brasileiros mostram uma prevalência entre 12% e 20% em diferentes comunidades²⁻⁶.

Apesar de aproximadamente 70% dos hipertensos apresentarem-se em estágio I (pressão diastólica entre 90 mmHg e 99 mmHg e/ou sistólica entre 140 mmHg e 159 mmHg)⁸, a presença de hipertensão resistente não é um fato incomum. O VI JNC¹ define que a hipertensão deve ser considerada resistente quando a pressão arterial não é reduzida a níveis menores que 140/90 mmHg, apesar de um esquema terapêutico anti-hipertensivo com pelo menos três drogas, incluindo um diurético. Um estudo australiano da década de oitenta demonstrou que 19% dos pacientes utilizaram três drogas em seu esquema

terapêutico⁸. Atualmente, pelo menos nove situações clínicas já foram identificadas como possíveis causas de hipertensão resistente, sendo a apnéia do sono uma delas¹.

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio caracterizado por episódios recorrentes de parada do fluxo respiratório durante o sono, causado por um colapso da via aérea superior ao nível da faringe⁹. De acordo com o consenso da “American Thoracic Society”, de 1988, o padrão ouro para identificar essa patologia é a polissonografia. Esse procedimento permite monitorizar os estágios do sono, a saturação de oxigênio, o padrão respiratório e quantifica o número de apnéias e hipopnéias durante o sono através do índice de apnéia/hipopnéia (IAH). Pacientes com IAH > 10 por hora de sono são considerados portadores de síndrome de apnéia do sono¹⁰.

Young et al. identificaram um espectro de distúrbios respiratórios do sono não-diagnosticados entre adultos. Esses são indicados por um IAH ≥ 5 e são prevalentes tanto em mulheres como em homens de meia-idade (9% e 24%, respectivamente). Pelo menos 4% dos homens e 2% das mulheres trabalhadores de meia-idade são predispostos a possuir critérios mínimos para o diagnóstico de síndrome de apnéia do sono¹¹. Esses resultados evidenciam a magnitude dessa nosologia, que possui prevalência comparável à do diabetes melito (1%–2%)¹², infecção pelo vírus HIV (soroprevalência menor que 1%)¹³, asma (4%)¹⁴ e risco de desenvolvimento de câncer de cólon durante a vida (5%)¹⁵. No entanto, a dificuldade de acesso à polissonografia tem dificultado o seu diagnóstico.

Assim como na apnéia do sono, também há dificuldades de identificação de pacientes hipertensos. Os números do “National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)”, entre 1991 e 1994, mostraram que se a identificação, tratamento e controle tivessem progredido de acordo com a tendência estabelecida por levantamentos estatísticos anteriores, seria de se esperar um aumento para 76,2% no reconhecimento, 59,6% no tratamento e 31,2% no controle da HAS. Ao invés disso, foram observados no NHANES III valores de 68%, 53% e 27%, respectivamente, nos três itens¹.

Sendo situações de alta prevalência e com possível associação, independentemente de outros fatores, a identificação de pacientes hipertensos com distúrbios de sono poderia abrir um caminho para o melhor controle dos níveis pressóricos de uma parcela significativa desses pacientes. Permanecem os desafios de demonstrar, de forma definitiva, a clara associação, independente dos fatores de confusão, e a de identificar, entre os hipertensos, indivíduos com SAOS a partir de métodos que possam ser utilizados em larga escala.

*Endereço para correspondência:

Unidade de Pesquisa do IC/FUC
Av. Princesa Isabel, 395 - Bairro Santana
90620-001 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 230-3600 - ramal: 3927
Fax: (51) 223-2746/217-1358



Relação entre distúrbios do sono e HAS

Os distúrbios respiratórios do sono podem ser definidos como: síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), síndrome da hipopnéia obstrutiva do sono e síndrome de hiper-resistência de via aérea superior (SHRVA). Essas têm em comum o ronco, sonolência excessiva e fragmentação do sono devido a despertares breves^{16,17}. Os critérios para os diferentes diagnósticos são resumidos na tabela 1. Episódios de hipopnéia e apnéia podem coexistir em um mesmo paciente. A distinção entre essas duas síndromes não tem sido feita pelos autores, pois teria pouca implicação na avaliação dos pacientes¹⁷.

Dos distúrbios respiratórios sono-dependentes, a SAOS é o mais grave em termos de morbidade e mortalidade¹⁸. Os sintomas de disfunção cognitiva e perda da memória associados a sonolência diária podem resultar em dificuldades no trabalho, desarmonia social e distúrbios emocionais¹⁹. Apesar disso, menos de 10% dos pacientes com SAOS têm sido diagnosticados²⁰. Fatores de risco mais fortemente identificados como associados a essa patologia são idade e obesidade. Outros têm sido descritos, tais como sexo masculino, história familiar, raça, uso de álcool, tabagismo, capacidade vital pulmonar e uso de medicações²¹.

Os distúrbios respiratórios sono-dependentes, como a SAOS, ou mesmo sintomas a eles associados, como o ronco e fragmentação do sono, têm sido descritos^{22,23} como fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular. O VI JNC não cita a SAOS como fator de risco para hipertensão essencial ou como causa maior de hipertensão secundária, apesar de citá-la como condição associada a HAS resistente¹. Silverberg et al. criticam tal fato e apontam uma prevalência de 30% a 80% dessa patologia em pacientes hipertensos²⁴.

Estudos em animais e em humanos têm fortalecido as evidências de que a SAOS poderia causar hipertensão persistente não somente durante o sono, mas também durante a vigília^{25,26}. Existem algumas evidências, não tão consistentes, de que igualmente o ronco habitual isolado pode ocasionar o mesmo efeito que a SAOS em relação à HAS^{23,24}. Apesar de as evidências apontarem para uma associação independente entre SAOS e HAS, fatores de confusão têm sido analisados, tais como idade, índice de massa corporal (IMC) e sexo²⁷.

Muitos casos de HAS resistente poderiam ser justificados pela presença de SAOS. Estudos recentes têm demonstrado que SAOS é comum em HAS, porém, na maioria dos casos, essa patologia é esquecida pelos médicos que acompanham pacientes com HAS, exceto quando a sintomatologia é evidente²⁴.

Estudos realizados com amostras restritas e igualmente com diferentes critérios para o diagnóstico de SAOS demonstraram uma associação entre as duas condições²⁸⁻³¹.

A partir de um estudo populacional realizado em 1993 na comunidade americana de Wisconsin, analisou-se a prevalência de SAOS em uma amostra populacional mais representativa e com critérios mais bem definidos para o seu diagnóstico¹¹. Essa mesma população foi base para estudo transversal de 147 pacientes, em que foi realizada, além da polissonografia,

TABELA 1

DEFINIÇÕES DOS DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono

- Parada do fluxo ≥ 10 seg. na via aérea, apesar do esforço ventilatório.
- Cinco ou mais episódios por hora de sono.
- Geralmente associados a um decréscimo maior que 4% na saturação de hemoglobina.

Síndrome da hipopnéia obstrutiva do sono

- Diminuição de 30% – 50% ≥ 10 seg. do fluxo na via aérea, apesar do esforço ventilatório.
- Quinze ou mais episódios por hora de sono.
- Podem estar associados a um decréscimo maior de que 4% na saturação de hemoglobina.

Síndrome de aumento de resistência na via aérea

- Sem diminuição significativa no fluxo da via aérea.
- Quinze ou mais episódios de despertar por hora de sono precedidos de aumento do esforço respiratório.
- Não está associado a dessaturação da hemoglobina.

a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para a análise das variações da PA. A SAOS foi determinada em 53 pacientes (36%) e, nesse grupo, 36% eram hipertensos, comparados com 13% no grupo dos roncadores sem SAOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem SAOS. Pacientes com SAOS apresentaram maior prevalência de HAS independente da idade, obesidade e sexo³².

Resultados mais recentes desse mesmo estudo apresentaram uma análise de 1.060 pacientes com estudo polissonográfico. Identificou-se que a elevação da PA aumenta linearmente com aumento do IAH e a magnitude dessa associação aumenta com o decréscimo da obesidade. Fatores como idade e sexo permaneceram sem relação significativa. Por fim, demonstrou-se que cada episódio adicional de apnéia/hipopnéia por hora de sono aumenta em torno de 4% o risco da ocorrência de HAS³³. O acompanhamento por quatro anos de 709 pacientes dessa mesma amostra deu origem ao primeiro estudo de coorte avaliando a SAOS como fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão³⁴. Encontrou-se uma associação positiva, controlando-se para fatores de confusão, com um risco relativo de 2,89 (IC 1,49 – 5,64) nos indivíduos com IAH ≥ 15 .

Outro estudo recente com delineamento transversal, realizado com uma amostra de 6.841 pacientes, demonstrou igual-



mente associação entre IAH diagnosticado por polissonografia e hipertensão. Análises específicas demonstraram que esse achado foi independente de obesidade, sexo ou idade²⁷.

As evidências que favorecem a associação de HAS com o ronco analisado isoladamente são menos claras. Estudo realizado por Koskenvuo et al., através de questionários com 7.511 pacientes de ambos sexos, entre 40 e 69 anos, evidenciou uma associação significativa entre ronco e HAS. O risco relativo de HAS em mulheres roncadoras foi 3,9 e em homens foi 1,94²⁸.

Hoffstein et al. realizaram um estudo com 372 pacientes roncadores, nos quais foi realizada polissonografia com medida objetiva do ronco, oximetria e medições matinais da pressão arterial. Nesse grupo, 194 pacientes (52%) possuíam SAOS, sendo portadores de níveis pressóricos aumentados. Não se evidenciou associação direta entre HAS e ronco isolado. O aumento da PA em roncadores, de acordo com esse estudo, está associado diretamente com idade, grau de obesidade, severidade da apnéia e magnitude da hipoxemia noturna³⁵. Em outro estudo mais recente, o mesmo autor analisou os efeitos da obesidade, ronco, apnéia e dessaturação de oxigênio na PA em 1.415 pacientes. Observou-se que 18% do grupo dos não-roncadores possuíam HAS, assim como 20% dos roncadores severos, não evidenciando diferença significativa entre os grupos³⁶.

Os resultados conflitantes em relação à associação de ronco e HAS podem ser explicados pelo fato de que, em estudos em que não foi realizada a polissonografia, pacientes com SAOS são considerados indivíduos que roncam e seriam eles que estariam contribuindo para os resultados de uma possível associação. A real associação seria com a SAOS e não com o ronco isolado.

A fragmentação isolada do sono também é considerada por alguns autores fator de risco direto para desenvolvimento de HAS. Lofaso et al. analisaram, através de polissonografia, 105 pacientes roncadores, entre 40 e 65 anos, sem SAOS identificando fragmentação do sono em 55 desses (52%). O grupo apresentou prevalência de HAS maior (36%) quando comparado aos pacientes sem fragmentação do sono (14%)²³.

Guilleminault et al., em uma amostra de seis pacientes com SHVAS e HAS limítrofe, identificaram a possibilidade do controle da pressão após a utilização de dispositivos de respiração sob pressão positiva. Igualmente, alterações de pressão sistólica e diastólica foram encontradas em outra amostra de sete pacientes normotensos e com SHVAS. Apesar da pequena série de pacientes, sugerem que o aumento da resistência das vias aéreas, mesmo na ausência de dessaturação significativa de oxigênio, poderia participar no desenvolvimento de HAS associada aos distúrbios respiratórios sono-dependentes³⁷.

Os diversos estudos epidemiológicos, apesar dos diferentes delineamentos e diferentes critérios para análise dos distúrbios do sono (a maioria sem polissonografia), apontam para a existência da associação com a HAS independente de outros fatores. Os estudos mais recentes, principalmente aqueles com polissonografia, têm demonstrado associação mais consistente em indivíduos com formas mais severas, evidenciando que a

SAOS, e não o ronco isolado, possa ser uma real causa de HAS, o que talvez explique a existência de alguns casos de HAS resistente.

Fisiopatologia

Apesar da relação entre SAOS e HAS não estar completamente esclarecida, sabe-se que os pacientes portadores de distúrbios respiratórios do sono têm atividade simpática aumentada, diminuição da sensibilidade reflexo barorreceptor e hiper-responsividade vascular³³.

Durante o sono, indivíduos normais desenvolvem redução na PA sistêmica com valores mais baixos nos estágios mais profundos. Após o despertar, a PA retorna aos valores normais. Em pacientes com SAOS, essas mudanças são um pouco diferentes, pois a queda progressiva na pressão arterial não ocorre. Com isso, desenvolve-se uma elevação da pressão arterial cíclica em cada episódio de apnéia⁴². Uma das causas prováveis para essa HAS cíclica é a descarga simpática e vasoconstrição periférica ocasionadas pelos episódios de hipoxia nesses indivíduos¹⁹.

Rauscher descreve que episódios de hipoxia seguidos de descarga simpática durante o sono ocorrem igualmente na vigília, podendo justificar a HAS sustentada durante o dia³⁸. Também a exposição crônica dos vasos sanguíneos ao aumento da atividade simpática pode causar alterações vasculares que contribuem para HAS persistente e dano a órgãos¹⁹. Estudos apontam a liberação de catecolaminas durante a descarga simpática como fator principal desse mecanismo^{39,40}.

Marrone et al. observaram, em estudo controlado, a excreção diurna e noturna de norepinefrina e epinefrina na urina em indivíduos normotensos com SAOS e em indivíduos normais em um período de 24 horas. No primeiro grupo, a excreção dessas catecolaminas é maior durante sono e vigília³⁹. Esses resultados evidenciam que o aumento da atividade adrenal, provocando maior descarga de catecolaminas observadas nessa síndrome, já se inicia em indivíduos normotensos e, conseqüentemente, torna-se mais visível quando o estado hipertensivo se instala, sendo reflexo de uma longa adaptação fisiopatológica à atividade autônoma aguda durante o sono e as repetidas apnéias⁴¹.

As variações cíclicas da atividade simpática aferida na musculatura periférica, onde cada evento de apnéia tende a aumentar o estímulo simpático seguido por uma cessação súbita dessa atividade quando a inspiração é reassumida, também é proposta como mecanismo associado à SAOS e HAS^{40,41}. Carlson et al. demonstraram, em estudo clínico, que pacientes com SAOS apresentam aumento significativo da atividade muscular simpática quando comparados aos controles durante a vigília. Observou-se, também, um aumento associado dos níveis plasmáticos de norepinefrina e PA sistólica, o que sugere uma correlação entre esses fatores e o desenvolvimento de complicações cardiovasculares na SAOS⁴⁰. Os mesmos autores apontam a diminuição da sensibilidade do estímulo barorreflexo decorrente da elevação da atividade simpática como o possível mecanismo do desenvolvimento de HAS sustentada em pacientes com SAOS⁴¹.



Avaliação da associação no atendimento de hipertensos

Apesar das evidências em favor da associação entre SAOS e HAS, este tema ainda não foi devidamente valorizado pela maioria dos médicos, autoridades de saúde, pesquisadores clínicos e experimentais que atuam na área da doença hipertensiva^{20,24}. Talvez uma explicação para esse fato seja a dificuldade no diagnóstico de SAOS. A polissonografia continua sendo o padrão ouro para o seu diagnóstico¹¹ e, sem ela, muitos profissionais deixarão de diagnosticar essa patologia. É um exame caro^{11,16}, que requer colaboração do paciente e necessita a construção de laboratório específico¹¹.

Aparelhos ambulatoriais têm sido testados para triar pacientes com suspeita de SAOS⁴². Mesmo assim, devido ao grande número de hipertensos na população em geral, esses métodos teriam a sua utilização, em grande escala, limitada.

A entrevista clínica seria uma ferramenta útil, pois poderia ser utilizada por qualquer profissional médico. Hoffstein e Szalai demonstraram que o dado clínico isolado não seria suficiente para o diagnóstico de SAOS, já que as características clínicas mostraram uma sensibilidade de 60% e especificidade de 63%. Essas, na melhor das hipóteses, serviriam como um guia para a indicação de um estudo polissonográfico⁴³. Outros exames, como a oximetria, foram avaliados para identificar pacientes com indicação de investigação mais aprofundada^{44,45}.

Diante do conhecimento atual, a pesquisa de distúrbios respiratórios sono-dependentes em hipertensos parece justificável. Mesmo considerando a sua limitação diagnóstica, a utilização de questionários padronizados na avaliação do ronco e sonolência diária deveriam fazer parte da entrevista desses pacientes. Mais estudos seriam necessários nessa área para validar quais os dados clínicos e outros métodos complementares que seriam capazes de triar pacientes candidatos a uma investigação mais complexa.

Referências bibliográficas

1. THE SIXTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. *Arch Intern Med*, p. 157, v. 2413–2446, 1997.
2. ACHUTTIA, MEDEIROS AB. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *Bol Saúde SSMA-RS*, v. 12, p. 2–72, 1985.
3. FUCHS FD, MOREIRA LB, MORAES RS, BREDEMEIER M, CARDOZO SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre: um estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol*, v. 63. p. 473–479, 1995.
4. LOLIO CA. Prevalência de hipertensão arterial em Araraquara. *Arq Bras Cardiol*, v. 55, p. 167–172, 1990.
5. BLOCH VB, KLEIN CH, SILVA NAS et al. Hipertensão arterial e obesidade na Ilha do Governador - Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*, v. 62, p. 17–22, 1994.
6. TRINIDADE IS, HEINECK G, MACHADO RJ. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica na população de Passo Fundo. *Arq Bras Cardiol*, v. 71, p. 127-130, 1998.
7. HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW UP PROGRAM COOPERATIVE GROUP. The hypertension detection and follow-up program. A progress report. *Cir Res*, v. 40, p. I–106 – I–109, 1977.
8. AUSTRALIAN NATIONAL BLOOD PRESSURE. Study Management Committee – The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*, v. 1, p. 1261–1267, 1980.
9. HUDGEL DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*, v. 13, p. 383–98, 1992.
10. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis*, v. 139, p. 559–568, 1989.
11. YOUNGT, PALTA M, DEMPSEY J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med*, v. 328, p. 1230–1235, 1993.
12. FOSTER DW. Diabetes mellitus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JP, et al. (eds.). Harrison's principles of internal medicine. 13 ed. New York: McGraw-Hill Intern. Book, 1994, 1979 p.
13. CURRAN JW. Epidemiology of HIV Infection and AIDS. In: Wygaarden JB, Smith LH Jr, Bennet JC et al. (eds.). Cecil Textbook of Internal Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992, 1920 p.
14. DRAZEN JM. Asthma. In: Wygaarden JB, Smith LH Jr, Bennet JC et al. (eds.). Cecil Textbook of Internal Medicine. 19 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992, 381 p.
15. BORING CC, SOWES TS TONG T. Cancer statistics, 1993. *CA Cancer J Clin*, v. 43, p. 7–26, 1993.
16. STROLLO PA, ROGERS RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, v. 101, p. 251–256, 1996.



17. HOUWELINGEN KG, UFFELEN R, VLIET ACM. The sleep apnea syndromes. *Eur Heart J*, v. 20, p. 858–867, 1999.
18. REMIÃO R. Como diagnosticar e tratar distúrbios do sono. *Rev Bras Med*, v. 55, p. 867–874, 1998.
19. PHILLIPSON EA. Sleep apnea. A major public health problem. *N Eng J Med*, v. 328, p. 1271–1273, 1993.
20. SILVERBERG DS, OKSENBERG A, IAINA A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 1319–1325, 1997.
21. WORSNOP CJ, NAUGHTON MT, BARTER CE et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 157, p. 111–115, 1998.
22. LINDBERG E, JANSON C, GISLASON T et al. Snoring and hypertension: a 10 year follow-up. *Eur Respir J*, v. 11, p. 884–889, 1998.
23. LOFASO F, COSTE A, GILAIN L et al. Sleep fragmentation as a risk factor for hypertension in middle-aged nonapneic snorers. *Chest*, v. 109, p. 896–900, 1996.
24. SILVERBERG D, OKSENBERG A, IAINA A. The Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Obstructive Sleep Apnea: let their silence not be matched by the silence of the ordinary physician. *Arch Intern Med*, v. 158, p. 1272–1273, 1998.
25. FLETCHER EC, LESSKE J, QIAN W, MILLER III CC, UNGER T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension*, v. 19, p. 555–561, 1992.
26. MILLMAN RP, REDLINE S, CARLISLE CC, ASSAFAR, LEVINSON PD. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 99, p. 861–866, 1991.
27. NIETO JF, YOUNG TB, LIND BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community-based study. *JAMA*, v. 283, p. 1829–1836, 2000.
28. KOSKENVUO M, PARTINEN M, SARNA S et al. Snoring as a risk factor for hypertension and *angina pectoris*. *Lancet*, v. 20, p. 893–896, 1985.
29. LAVIE P, BEN-YOSEF R, RUBIN AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*, v. 108, p. 373–376, 1984.
30. FLETCHER EC, DeBEHNKE RD, LOVOI MS, GORIN AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Am Intern Med*, v. 103, p. 190–195, 1985.
31. WILLIAMS AJ, HOUSTON D, FINBERG S et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol*, v. 55, p. 1019–1022, 1985.
32. HLA KM, YOUNG TB, BIDWELL T et al. Sleep apnea and hypertension, a population-based study. *Ann Intern Med*, v. 120, p. 382–388, 1994.
33. YOUNG TB, PEPPARD P, PALTA M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, v. 157, p. 1746–1752, 1997.
34. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, v. 342, p. 1379–1384, 2000.
35. HOFFSTEIN V, RUBINSTEIN I, MATEIKA S, SLUTSKY AS. Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet*, v. 29, p. 992–994, 1988.
36. HOFFSTEIN V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet*, v. 334, p. 643–645, 1994.
37. GUILLEMINAULT C, STOOHS R, SHIOMI T, KUSHIDA C, SCHNITTGER I. Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest*, v. 109, p. 901–908, 1996.
38. RAUSCHER H, POPP W, ZWICK H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest*, v. 102, p. 367–371, 1992.
39. MARRONE O, RICCOBONO L, SALVAGGIO A et al. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, v. 103, p. 722–727, 1993.
40. CARLSON JT, HEDNER J, ELAM M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 103, p. 1763–1768, 1993.
41. CARLSON JT, HEDNER JA, SELLGREN J, ELAM M, WALLIN BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 154, p. 1490–1496, 1996.
42. STOOHS R, GUILLEMINAULT C. MESAM 4: An ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, v. 101, p. 1221–1227, 1992.
43. HOFFSTEIN V, SZALAI JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*, v. 16, p. 118–122, 1993.
44. CHINER E, SIGNES-COSTA J, ARRIERO JM et al. Nocturnal oximetry for diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies. *Thorax*, v. 54, p. 968–971, 1999.
45. LÉVY P, PÉPIN JL, BRAMBILLA C et al. Accuracy of oximetry for detection of respiratory disturbances in sleep apnea syndrome. *Chest*, v. 109, p. 395–399, 1996.



FATORES DE RISCO

Epidemiologia da insuficiência cardíaca

Autores:

Dr. Altamiro Reis da Costa*

Cardiologista e Chefe do Serviço de Insuficiência Cardíaca do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

Marcelo Brum Xavier

Residente do Serviço de Ecocardiografia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

Alexandre A. Naujorks

Residente do 2º Ano de Cardiologia Clínica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

Ana Paula Magalhães

Residente do 2º Ano de Cardiologia Clínica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

Ricardo Flores da Costa

Estudante de Medicina

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que se caracteriza pela incapacidade do coração em propiciar adequado suprimento de sangue para atender as necessidades metabólicas e tissulares orgânicas, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. A IC é a via final comum da maioria das cardiopatias, representando importante problema de saúde pública devido a sua crescente prevalência, morbi-mortalidade e altos índices de hospitalização, os quais determinam um elevado custo sócio-econômico conseqüente a medicamentos, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e, ocasionalmente, transplante cardíaco²⁻¹⁰.

Segundo estatísticas americanas, há aproximadamente 4,78 milhões de portadores de IC nos Estados Unidos, cuja prevalência situa-se entre 1% e 2% da população, ocorrendo anualmente de 400 mil a 700 mil novos casos de IC, sendo uma das principais causas de hospitalizações na população com mais de 70 anos de idade^{2,3}. Os pacientes com IC provocaram 800 mil hospitalizações, e o sistema de saúde gastou cerca de 17,8 bilhões de dólares com esses tratamentos³.

Um dos mais importantes estudos epidemiológicos, em especial da insuficiência cardíaca, é o de Framingham⁴, pois tem fornecido importante material de informações para estudos e análises comparativas do tema nos últimos 50 anos. Em sua análise observamos que a incidência e a prevalência da IC aumentam progressivamente com a idade, independentemente do sexo; 2,5% da população com idade superior a 45 anos apresenta sinais ou sintomas da

síndrome de IC^{3,4}. Esta informação é confirmada com a incidência anual de 3/1000 homens com idade entre 50 e 60 anos e de 2/1000 mulheres na mesma faixa etária, enquanto na oitava década a incidência sobe para 27/1000 homens e 22/1000 mulheres⁶.

No estudo "Survival of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)"^{12,13}, 59% dos pacientes com IC tinham idade superior a 59 anos, sendo que as mulheres, tanto brancas (66,5 anos) como negras (61,5 anos), tinham idade média superior à dos homens brancos e negros, que era de 60,5 e 56,1 respectivamente.

Do ponto de vista etiológico, ocorreram significativas alterações nas principais causas determinantes de IC⁴. Se nos anos 50 as valvulopatias eram as causas mais expressivas de IC, nos anos 80 a hipertensão arterial foi mais significativa que as coronariopatias e as valvulopatias⁴. Porém, nos anos 90, a maior incidência de coronariopatias e miocardiopatias idiopáticas e secundárias tem conferido características clínicas e epidemiológicas próprias à insuficiência cardíaca, sendo as principais etiologias na atualidade^{4,7}.

A sobrevida dos pacientes com IC tem melhorado nos últimos anos, pois conhecemos melhor sua fisiopatologia e história natural. Além disso, novas opções terapêuticas permitiram modificar sua evolução⁷. Existem evidências de que a etiologia da IC interfere no seu prognóstico e tratamento⁶.

Porém, é uma doença de evolução maligna, com tempo médio de sobrevida de 1,66 a 3,17 anos após o diagnóstico e sobrevida em 5 anos de 25% a 38%, respectivamente para homens e mulheres. Entretanto, em determinadas situações apresenta mortalidade superior a 60% no primeiro ano, mesmo nos dias atuais⁷⁻¹⁰.

Já nos estudos "SOLVD", "Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)"¹⁴ e "Veterans Administration Cooperative (V-HeF II)" o tempo médio de sobrevida após o diagnóstico foi de 3,21 anos para os homens e de 5,38 anos para as mulheres, com sobrevida em 5 anos de 35% e 53%, respectivamente para homens e mulheres. Provavelmente, porque nesses estudos foram excluídos os óbitos até 90 dias do episódio agudo determinados por embolias pulmonares, infarto do miocárdio ou angina instável¹²⁻¹⁴.

Outro dado importante é que não há diferença manifesta na mortalidade total por doença cardíaca ou progressão da IC quando comparamos pacientes com IC da raça branca ou negra de ambos os sexos. Esta situação difere daquela constatada na década de 80 nos pacientes negros com IC, pois apresentavam maior mortalidade provavelmente por menor adesão ao tratamento da hipertensão arterial em relação aos dias atuais. Porém, o negro é hospitalizado com frequência duas vezes maior que o branco portador do mesmo grau de progressão de insuficiência cardíaca⁶.

No Brasil, segundo o DATASUS⁸, do Ministério da Saúde, existem atualmente cerca de 2 a 3 milhões de pacientes com IC e incidência de 240 a 300 mil novos casos por ano, sendo que aproximadamente um terço desses pacientes são hospitalizados anualmente.

Segundo o mesmo banco de dados, a IC foi responsável por 3,58% de todas as internações realizadas em 1997 e por 36,95% das doenças do aparelho circulatório, com mortalidade de 6,39% entre os pacientes hospitalizados por esta síndrome, ou seja, a IC foi a terceira doença que mais matou nesse período, a quarta que mais internou e a segunda que mais gastou com internações hospitalares⁵⁻⁸.

*Endereço para correspondência:

Instituto de Cardiologia
Av. Princesa Isabel, 395
90820-001 - Porto Alegre - RS
E-mail: rcostas@osite.com.br



O tempo médio de hospitalização entre os pacientes com IC foi de 6,1 dias, porém menor do que o conjunto de todas as doenças do aparelho circulatório, que foi de 7,4 dias.

A taxa de mortalidade global por IC foi de 6,27% no sexo feminino e de 6,5% no sexo masculino, com maior mortalidade nos pacientes acima dos 60 anos⁵⁻⁹.

Quanto à distribuição, observamos igualdade entre os sexos, porém mais freqüente nas idades avançadas – mais que o dobro na população acima de 60 anos –, estando em concordância com as estatísticas mundiais⁹.

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório representam aproximadamente um sexto das despesas que o governo teve com todas as hospitalizações, sendo que cerca de 30% da verba destinada às doenças cardiocirculatórias foram gastos no pagamento de internações para tratamento da IC⁵⁻⁸.

Se por um lado temos uma doença que determina excessivo gasto, as evidências clínicas demonstraram que o seu adequado tratamento com digitálicos, diuréticos e inibidores da enzima de conversão melhora a qualidade de vida, reduz hospitalizações e reduz a mortalidade dos pacientes¹⁰. E, mais recentemente, com o acréscimo da espirolactona e de betabloqueadores a esse tratamento, observamos um aumento ainda maior nos benefícios^{16,17}.

Isto torna-se importante quando se analisa o custo do tratamento do paciente com IC, pois 75% das despesas decorrem dos gastos com hospitalização. Nesse aspecto, se o objetivo é reduzir custos, é necessário reduzir as internações. Vários estudos analisaram a importância do tratamento na redução dos custos, documentando de modo indiscutível o seu valor^{12,13}.

Um exemplo é o estudo “Atlas”^{18,19}, no qual as prescrições de doses mais elevadas significam mais despesas com medicamentos, porém, no final, com a redução dos quadros de descompensação e menor número de hospitalizações, conseguimos uma redução de 1.359.708,00 dólares por mil pacientes tratados em três anos. Assim, considerando-se que o SUS⁸ gastou R\$150 milhões em hospitalizações para tratamento da IC, se houvesse redução de um terço nas hospitalizações, economizaríamos R\$50 milhões, o que permitiria tratarmos com enalapril cerca de 90 mil pacientes durante um ano.

Portanto, por todos os aspectos relacionados ao longo deste capítulo é que a IC deve ser encarada como um problema de saúde pública¹¹, devendo o governo e os seguros de saúde usarem eficientes serviços de atendimento aos pacientes, fornecendo a medicação e controlando sua tomada, o que resultaria na redução de internações e gastos hospitalares²⁰.

Referências bibliográficas

1. KANNEL WB, HO K, THOM T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J*, v. 72, suppl. p. S3–S9, 1994.
2. SCHOCKEN DD et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*, v. 20(2), p. 301–306, 1992.
3. THOM TJ, KANNEL WB, SILBERSHATZ H et al. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular diseases in The United States. In: ALEXANDER RW, SCHLANT RC, FUSTER V, eds. *Hurt's The Heart*, 9th ed. NY: Mc Graw-Hill, 1998, p. 3–17.
4. HO KK, PINSKY JL, KANNEL WB et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, v. 22, suppl. p. 6A–13A, 1993.
5. Anuário Estatístico do Brasil / Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. v. 56, seção 2-Saúde, v. 2, p. 109–137, 1996.
6. ADAMS KF, DUNLAP SH, SUETA CA et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v. 28, p. 1781–1788, 1996.
7. FRANCIOSA J. Epidemiologic patterns, clinical evaluation, and long-term prognosis in chronic congestive heart failure. *Am J Med*, v. 80, suppl. 2B, p. 14–21, 1986.
8. DATASUS-TABNET – Morbidade hospitalar do SUS. Ministério da Saúde. <http://www.datasus.gov.br>.
9. ALBANESI FILHO FA. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol*, v. 71, p. 561–562, 1998.
10. RICH MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Heart Failure*, v. 5, p. 64–75, 1999.
11. ERICKSSON H. How common and how much of a problem is heart failure? In: MC MURRAY JJV, CLELAND JGF, eds. *Heart Failure in Clinical Practice*. London, Martin Diniz, 1996. p. 73–82.
12. The SOLVD investigator. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*, v. 325, p. 293–302, 1991.
13. The SOLVD investigator. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med*, v. 327, p. 685–691, 1992.
14. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med*, v. 316, p. 1429–1435, 1987.
15. FOLLATH F, CLELAND JGF, KLEIN W et al. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v. 32, p. 1167–1172, 1998.
16. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, v. 341, p. 709–717, 1999.
17. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, v. 334, p. 1349–1355, 1996.
18. PACKER M, POOLE-WILSON P, ARMSTRONG P et al. Comparative effects of low dose versus high dose lisinopril on survival and major events in chronic heart failure: the assessment of treatment with lisinopril and survival study (ATLAS). *Eur Heart J*, v. 19, suppl. p. 142, 1998.
19. PACKER M, POOLE-WILSON PA, ARMSTRONG P W et al. Comparative effects of low dose versus high dose lisinopril on survival in chronic heart failure. *Circulation*, v. 100, p. 2312–2318, 1999.
20. GILEST. The cost-effective way for the management of the patient with heart failure. *Cardiology*, v. 87, suppl. p. 33–39, 1996.





AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Registro dos valores da pressão arterial: preferência por dígitos terminais

Autores:

Angela M. G. Pierin

Enfermeira, Professora Livre-Docente da Escola de Enfermagem da USP

Alcirene Helaehil Cabral

Cláudia Cristina Rabello

Marita G. de Brito Pereira

Enfermeiras, Alunas do Curso de Pós-Graduação, Nível de Mestrado da Escola de Enfermagem da USP

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

Introdução

O arredondamento dos valores da medida da pressão arterial em dígitos terminais cinco e zero é citado como fonte de erro relacionada ao observador, podendo acarretar diagnóstico incorreto e condução inadequada do tratamento da hipertensão.

A pressão arterial pode ser medida por método direto, através da canulação da artéria acoplada a um transdutor que registra a pressão continuamente, batimento a batimento, registrando fielmente o parâmetro; porém, pela alta invasibilidade e alto custo, esse método não é usado rotineiramente.

O método indireto de medida da pressão arterial é o mais usado, podendo ser realizado de modo:

- contínuo, com técnica fotopletismográfica, registrada no dedo;
- intermitente, com técnica auscultatória ou oscilométrica, registrada no braço, que consiste na monitorização ambulatorial da pressão por 24 horas;

*Endereço para correspondência:

Escola de Enfermagem da USP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419
05403-000 – São Paulo – SP
Telefax.: (11) 3066-7564, E-mail: demionjr@originet.com.br

- casual, com técnica auscultatória empregando esfigmomanômetro aneróide ou de coluna de mercúrio, que é o modo mais usado na prática clínica, ou com técnica oscilométrica, registrada no braço, com aparelho automático ou semi-automático, que é o modo mais usado para auto-medida de pressão.

O método indireto de medida da pressão arterial com técnica auscultatória está sujeito a influências que podem comprometer significativamente os resultados, seja privando as pessoas hipertensas dos benefícios do tratamento ou submetendo-as a tratamento desnecessário. Os erros sobre a medida da pressão arterial podem se relacionar:

- ao equipamento, tais como esfigmomanômetro descalibrado ou inadequação da largura da bolsa de borracha ao braço do paciente;
- ao paciente, destacando-se alimentação e ingestão recente de bebidas cafeinadas e braço não-alinhado à altura do coração;
- ao ambiente, seja o consultório ou fora dele;
- à técnica de medida, destacando-se posição incorreta do manguito, não-estimação do nível da pressão sistólica com erro na presença de hiato auscultatório, velocidade de deflação muito rápida, colocação do manguito sobre roupas, compressão excessiva do estetoscópio deformando a artéria e utilização do diafragma ao invés da campânula.

O observador também pode ocasionar erros, tais como:

- olhos não-alinhados ao manômetro;
- identificação incorreta dos sons de Korotkoff;
- interação com o paciente, acarretando o fenômeno da hipertensão do avental branco;
- tendência para arredondamento dos valores da pressão arterial¹.

A preferência por dígitos terminais

A preferência por dígitos não ocorre só nos registros dos valores da pressão. Esse fato também tem sido apontado, por exemplo, na área neonatal e obstétrica, incluindo o registro de peso de recém-nascidos e idade gestacional. Investigação em banco de dados de nascimentos de uma província do Canadá mostrou que a preferência pelo dígito terminal zero aumentou progressivamente com o aumento do peso em todas as faixas de peso de recém-natos. A correção da preferência digital permitiu aumentar 1,8% o número de crianças de baixo





peso ao nascer e 0,1% a incidência de nascidos com baixo peso². Também a distribuição da idade gestacional clinicamente estimada, além de discordante da caracterizada pela data da última menstruação, mostrou tendências por preferências de dígitos, com implicações na pesquisa, programas e políticas de saúde³. Modelo baseado na preferência por dígitos foi desenvolvido para descrever a preferência na estimação da idade gestacional durante a 20^a e 36^a semanas⁴.

A dose de medicamento recomendada também é influenciada por preferência de números. Assim, dose excessiva em decorrência de preferência numérica pode representar mais de 70% da dose correta, salientando-se a necessidade de métodos rigorosos na determinação de doses recomendadas². O auto-registro de fumantes em relação ao número de cigarros fumados ao dia em 4.275 pessoas adultas indicou marcada preferência por múltiplos de 10⁶. O auto-relato de peso e altura corporal em 11.284 adultos, além de caracterizar preferências digitais, associou-se diretamente com sobrepeso e sexo feminino⁷. Portanto, em diferentes registros, verifica-se a tendência de pesquisadores e demais informantes em anotar valores com preferências por determinados dígitos.

A preferência pelos dígitos zero e cinco nas anotações dos valores da pressão arterial

Recomendações sobre medida da pressão arterial têm destacado como fonte de erro a preferência do observador em arredondar os valores encontrados para números terminados em zero ou cinco. A “British Hypertension Society”⁸ e a “American Heart Association”⁹ citam esse aspecto, ressaltando que a diferença de valores resultantes de aproximação pode caracterizar falso diagnóstico de normotensão ou de hipertensão arterial. Rose et al.¹⁰ há cerca de quatro décadas discutiam esse problema, indicando que a preferência pelos dígitos zero e cinco tendeu a ser maior nas pressões muito acima ou muito abaixo da média encontrada em uma seqüência de 803 medidas, sendo que a preferência por zero foi quase total nas diferenças extremas de 50 mmHg e 160 mmHg. Na vigência dessa problemática, os autores sugeriram o uso de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio modificado, o “random zero”, que permite que a cada medida o zero seja modificado sem conhecimento do observador, minimizando, portanto, o erro pelo arredondamento dos valores.

Estudos mais recentes também indicam erro de arredondamento dos valores da pressão. Chatellier et al.¹¹, analisando dados do estudo SMART, compararam a medida da pressão em casa com aparelho automático e pressão de consultório pelo método indireto, com técnica auscultatória, confirmando a preferência do observador pelo dígito zero, tanto na pressão sistólica quanto na diastólica, em percentuais de 52% e 43%, respectivamente, e em menor frequência para o cinco, em percentuais de 27% e 33%, respectivamente. Wen et al.¹², analisando registro da pressão arterial de 28.841 gestantes durante o pré-natal, verificaram que 78% terminavam em zero, 5% em cinco e 15% em outros dígitos, enfatizando que a tendência por valores terminados em zero tem marcado efeito na classificação da hipertensão, pois, mudando a definição de hipertensão de valores acima ou iguais a 140/90 mmHg para maiores que 140/90 mmHg, há redução na

prevalência da doença de 25,9% para 13,3% na amostra total do estudo, de 15,4% para 6,3% no subgrupo de baixo risco e de 43,3% para 25,3% no subgrupo de alto risco. Também em pacientes idosos verificou-se subestimação da pressão sistólica e superestimação da diastólica, além de marcada preferência pelo dígito zero, erros que, em conjunto, acarretaram 21% de classificação inadequada da hipertensão arterial¹³.

O erro da preferência digital parece ter início já na formação do profissional. Estudo observacional com estudantes de enfermagem revelou nítida preferência pelo zero e somente 16% para valores terminados pelos outros dígitos¹⁴. Porém, programas de educação continuada podem evitar ou corrigir erros relacionados à medida da pressão arterial. Levantamento realizado na Espanha evidenciou alta proporção de leituras da pressão finalizadas em zero e cinco, com percentuais de 57% e 17% para a diastólica e 67% e 12% para a sistólica, respectivamente. Após atividades educativas sobre o assunto com profissionais da área da saúde, a preferência por zero e cinco diminuiu para 41% e 7% para a diastólica e 51% e 8% para a sistólica, respectivamente¹⁵. Em nosso meio, Aquino et al.¹⁶, analisando a confiabilidade da medida da pressão arterial, não observaram preferência por dígito terminal após treinamento dos observadores.

Os aparelhos automáticos para medida da pressão arterial seriam uma opção para evitar a preferência por dígitos. Prasad et al.¹⁷, comparando medidas com aparelho semi-automático (UA-751) realizadas por médicos, verificaram que os valores terminados em zero foram 58% para o observador na pressão sistólica, contra 12% do aparelho.

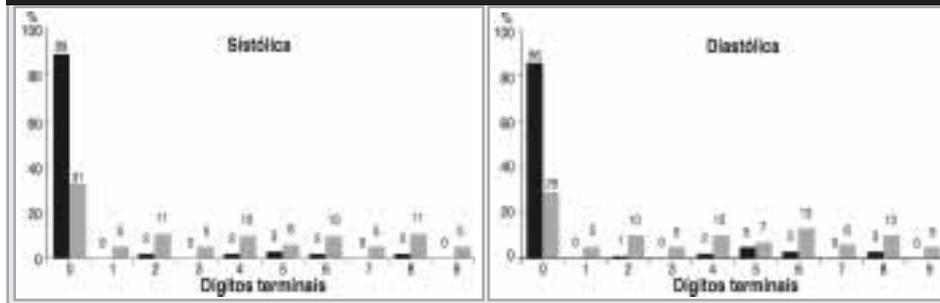
Em nosso meio, realizou-se estudo para avaliar a preferência do observador por valores da pressão arterial terminados em zero e cinco. Foram comparadas as frequências dos dígitos terminais dos valores de medida da pressão arterial obtidos com:

- método indireto com técnica auscultatória em 1.301 medidas registradas em prontuários de 144 pacientes (75% mulheres, 48 ± 16 anos), realizadas por médicos (71%), auxiliares de enfermagem (25%) e estudantes (4%);
- método oscilométrico com aparelho automático (DX 2710 Dixtal) em 1.297 medidas registradas em prontuários de 97 pacientes (63% mulheres, 42 ± 11 anos). Os resultados (figura 1) mostram que houve predominância do dígito terminal zero nos dois grupos de registro da pressão arterial. Porém, houve diferença marcante na anotação do observador ($p < 0,05$) dos valores terminados em zero em relação ao aparelho automático, com 89% dos valores da pressão sistólica e 86% da diastólica terminados em zero quando anotados pelo observador, contra 32% e 29% no registro realizado pelo aparelho automático. Quanto ao dígito terminal cinco, não se confirmou a hipótese de preferência do observador, pois somente 3% dos valores da sistólica e 5% da diastólica terminaram nesse dígito. Nos registros pelo aparelho automático verificou-se uma tendência dos registros com dígitos pares (73% e 72% para as pressões sistólica e diastólica, respectivamente). O estudo concluiu que, comparando os dois métodos de medida da pressão arterial, confirmou-se a tendência do observador em arredondar os valores encontrados, utilizando dígito terminal zero.



FIGURA 1

DISTRIBUIÇÃO DOS DÍGITOS TERMINAIS DOS VALORES DA PRESSÃO ARTERIAL PELO MÉTODO AUTOMÁTICO (BARRAS CINZAS) E AUSCULTATÓRIO (BARRAS PRETAS)



Conclusão

A medida da pressão arterial pelo método indireto com técnica auscultatória ainda é o procedimento mais utilizado na prática clínica para o diagnóstico da hipertensão arterial e avaliação do tratamento. A padronização do procedimento de medida obje-

tivando afastar erros é apresentada nas recomendações e guias sobre hipertensão. Em nosso meio, o III Consenso Brasileiro de Hipertensão¹⁸, assim como as recomendações internacionais^{8,9}, descrevem o procedimento correto a ser empregado. Porém, apesar dessas evidências, erros são frequentemente observados. Programas de divulgação e treinamento sobre medida da pressão arterial junto aos profissionais da área da saúde precisam ser implantados para mudar o panorama atual. Salienta-se ainda a tendência atual em novas abordagens de medida da pressão. Staessen et al.¹⁹, em revisão recente sobre o assunto, enfatizam que a monitorização ambulatorial da pressão e auto-medida seriam alternativas para afastar os erros do observador. São métodos altamente produtivos e minimizam a elevação transitória da pressão arterial na presença do observador no consultório, o fenômeno da hipertensão do avental branco.

Referências bibliográficas

1. PIERINA, ALAVARCE D, LIMA JC, MION JR D. A medida indireta da pressão arterial: como evitar erros. *Rev Bras Hipertens*, v. 1, p. 31–38, 2000.
2. EDOUARD L, SENTHILSELVAN A. Observer error and birthweight: digit preference in recording. *Public Health*, v. 111, p. 77–79, 1997.
3. ALEXANDER GR, TOMPKINS ME, PETERSEN DJ, HULSEY TC, MOR J. Discordance between LMP based and clinically estimated gestational age: implications for research, programs, and policy. *Public Health Rep*, v. 110, p. 395–402, 1995.
4. PICKERING RM. Digit preference in estimated gestational age. *Stat Med*, v. 11, p. 1225–1238, 1992.
5. HERXHEIMER A. How much drug in the tablet? *Lancet*, v. 337, p. 346–348, 1991.
6. KLESGES RC, DEBON M, RAY JW. Are self-reports of smoking rate biased? Evidence from the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Epidemiol*, v. 48, p. 1225–1233, 1995.
7. ROWLAND ML. Self-report weight and height. *Am J Clin Nutr*, v. 52, p. 1125–1233, 1990.
8. PETRIE JC, O'BRIEN ET, LITTLER WA, SWIET M. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J*, v. 293, p. 611–615, 1986.
9. PERLOFF D, GRIM C, FLACK J, FROHLICH ED et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*, v. 88, p. 2460–2470, 1993.
10. ROSE GA, HOLLAND WW, CROWLEY EA. A sphygmomanometer for epidemiologists. *Lancet*, v. 1, p. 296–300, 1964.
11. CHATELLIER G, DUFREY-DUPAGNE C, VAUR L, ZANNAD F, GENES N, ELKIK F, MENARD J. Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. Self measurement for the assessment of the response to Trandolapril. *Am J Hypertens*, v. 9, p. 644–652, 1996.
12. WEN SW, KRAMER MS, HOEY J, HANLEY JA, USHER RH. Terminal digit preference, random error, and bias in routine clinical measurement of blood pressure. *J Clin Epidemiol*, v. 46, p. 1187–1193, 1993.
13. STONEKING HT, HLA KM, SAMSA GP, FEUSSNER JR. Blood pressure measurements in the nursing home: are they accurate? *Gerontologist*, v. 32, p. 536–540, 1992.
14. TORRANCE C, SERGINSON E. An observational study of student nurses measurement of arterial blood pressure by sphygmomanometry and auscultation. *Nurse Educ Today*, v. 16, p. 282–286, 1996.
15. FORNELLS JM, BORRAS JM, BALAGUER-VINTRO I. The preference for the final digits in blood pressure determination: a continuing education experience. *Aten Primaria*, v. 7, p. 102–105, 1990.
16. AQUINO EML, MAGALHÃES LC, ARAÚJO MJ, ALMEIDA MCC. Confiabilidade da medida de pressão arterial sanguínea em um estudo de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*, v. 66, p. 21–24, 1996.
17. PRASAD N, WHEELDON NM, MACDONALD TM. Evaluating the use of a semiautomated cuff-oscillometric sphygmomanometer in the hypertension clinic. *Br J Clin Pract*, v. 48, p. 307–309, 1994.
18. III CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. São Paulo: BG Cultural, 1998.
19. STAESSEN JA, O'BRIEN ET, THIJS L, FAGARD RH. Modern approaches to blood pressure measurement. *Occup Environ Med*, v. 57, p. 510–520, 2000.



TERAPÊUTICA

Atualidades no tratamento da insuficiência cardíaca

Autor:

Dr. José Francisco Kerr Saraiva

*Assistente da Disciplina de
Cardiologia da PUCAMP*

A compreensão da fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC) tem avançado muito nos últimos anos, resultando em novas oportunidades terapêuticas. Existem dados convincentes que mostram que o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como o bloqueio adrenérgico, constituem as mais importantes intervenções com capacidade de melhorar a sobrevida e reduzir eventos mórbidos.

Um número expressivo de novos agentes, incluindo antagonistas da vasopressina, antagonistas da endotelina e receptores de anticorpos contra o fator de necrose tumoral, encontra-se em fase de investigação e, se demonstrarem benefícios, tais fármacos poderão constituir novas opções terapêuticas para tratar a IC.

No momento atual, o maior desafio encontra-se no aumento da utilização e otimização de doses dos inibidores da enzima de conversão, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona, com o objetivo de reduzir a mortalidade e a progressão da doença, bem como melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

As normas gerais do tratamento farmacológico são abordadas neste artigo, discutindo-se as principais intervenções no tratamento da IC.

Diuréticos

Quando estão presentes sinais de congestão pulmonar e edema na insuficiência cardíaca, a terapia diurética é essencial. O edema dos membros inferiores, a hepatomegalia, a estase jugular e evidências clínicas e radiológicas de congestão pulmonar são sinalizadores da necessidade do uso de diuréticos.

Quando a retenção hídrica é modesta e não existe depressão da função renal, pode-se optar pelo uso de tiazídicos. O uso de hidroclorotiazida na dose de 25 a 50 mg, três vezes por semana, pode ser eficiente em pacientes com congestão leve. Nos casos de congestão mais severa, é necessária a utilização de um diurético de alça. Furosemida, na dose de 40 a 80 mg, em geral promove boa melhora. Doses desse medicamento superiores a 160 mg, sem alívio do edema congestivo, implicam a associação de um segun-

do diurético de outro sítio de ação, como, por exemplo, furosemida e hidroclorotiazida.

A monitorização dos níveis séricos de potássio é importante quando os diuréticos são usados regularmente. A perda de potássio é menor quando os mesmos são associados a inibidores da enzima de conversão de aldosterona (ECA). A associação de diuréticos retentores de potássio (triantereno, amilorida, espironolactona) com inibidores da ECA pode eventualmente induzir hiperpotassemia, justificando sua monitorização.

A verificação diária do peso pode ser um guia na orientação da dose de diurético a ser utilizada; quando se consegue a redução do peso e o alívio dos sintomas, a dose de diurético é reduzida progressivamente.

Além da hipopotassemia, a azotemia pré-renal pode ser uma complicação da terapia diurética na insuficiência cardíaca. A elevação discreta da uréia é comumente observada no início do tratamento e não inspira qualquer intervenção; no entanto, deverá haver uma redução proporcional das doses de diuréticos se a função renal diminuir muito.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os efeitos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina na insuficiência cardíaca não se limitam a inibir a transformação de angiotensina I em angiotensina II. Sabe-se que a enzima de conversão é idêntica à enzima responsável pela degradação de bradicinina; portanto, o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina eleva os níveis circulatórios da bradicinina, um potente vasodilatador que estimula a produção endotelial do óxido nítrico^{1,2}. Além do mais, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina diminuem os níveis circulantes de aldosterona, com elevação dos níveis de potássio e inibição da síntese de colágeno.

Essa classe de drogas exerce uma variedade de ações favoráveis em portadores de insuficiência cardíaca. O efeito vasodilatador promove uma queda na pressão de enchimento e elevação do débito cardíaco. Durante a terapêutica crônica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, se demonstrou melhora da tolerância ao exercício e da qualidade de vida² e, mais recentemente, melhora da função do ventrículo esquerdo e prolongamento da sobrevida^{3,4}. Fica claro que o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina é essencial nos portadores de insuficiência cardíaca. A seleção de pacientes para o uso dessa droga baseia-se nos grandes estudos que demonstraram seu benefício. Na maioria deles, os critérios de utilização foram a redução na fração de ejeção. No estudo SOLVD⁴, que envolveu o estudo do enalapril, a fração de ejeção foi abaixo de 30%. Já no estudo SAVE⁵, que envolveu o estudo de captopril no pós-infarto, o critério de entrada foi a fração de ejeção abaixo de 45%. As dosagens propostas para o enalapril são de 20 a 40 mg/dia; para o

Endereço para correspondência:

Rua Dr. José Vicente, 130
13094-361 – Campinas – SP
Telefax: (19) 3251-0902 - E-mail: jfksaraiva@uol.com.br



captopril, 25 a 50 mg três vezes ao dia; e para ramipril, 5 mg duas vezes ao dia⁶.

Cabe ainda ressaltar que os mais importantes efeitos colaterais na terapêutica com os inibidores da enzima de conversão são: hipotensão, tosse e piora transitória da função renal. Apesar disso, em geral tal medicação é bem tolerada. Espera-se uma queda da taxa de filtração glomerular conseqüente à dilatação arteriolar eferente, reduzindo, portanto, a pressão de filtração. Habitualmente espera-se um pequeno aumento dos níveis de uréia e creatinina. Essas alterações, quando são discretas, não devem determinar a redução ou a suspensão da droga. Do ponto de vista dos sintomas, a tosse é a maior e mais freqüente ocorrência do uso crônico dos inibidores da enzima de conversão. Acredita-se que a mesma seja provocada pelo acúmulo de cininas conseqüente à inibição da degradação destas pelos inibidores da enzima de conversão.

Antagonistas dos receptores da angiotensina

O papel dos antagonistas dos receptores da angiotensina na insuficiência cardíaca ainda não está bem claro. Em um grande número de pacientes, a terapia crônica com inibidores da ECA pode, nem sempre de maneira completa, prevenir um aumento dos níveis de angiotensina II. As concentrações elevadas de angiotensina II parecem preceder uma maior ativação neuro-humoral e um prognóstico pior⁷. O uso potencial dos bloqueadores dos receptores de angiotensina é uma alternativa para os pacientes intolerantes aos inibidores da ECA.

A comparação direta entre os inibidores dos receptores da angiotensina (losartan) e os inibidores dos receptores da enzima de conversão mostrou uma superioridade do losartan em relação ao captopril em pacientes idosos com insuficiência cardíaca (estudo ELITE)⁸. Mas, num estudo maior, o ELITE II, mostrou-se que não houve diferença significativa de mortalidade entre os pacientes classe II–IV tratados com losartan ou captopril (17,7% e 15,9% respectivamente, $p = 0,16$). Outros marcadores, como morte súbita, número de paradas cardíacas ressuscitadas e número de hospitalizações, também não foram significativamente diferentes entre os dois grupos⁹. Apesar de a extrapolação de dados sugerir que o losartan pode ser uma alternativa para pacientes intolerantes aos inibidores da ECA, não há estudos comparativos com outros vasodilatadores, tais como hidralazina e nitratos. Ainda não se sabe se a falta de superioridade do losartan no estudo ELITE II foi devida à dose, à ausência de atuação em nível de bradicininas ou a algum outro fator desconhecido¹⁰.

Antagonistas da aldosterona

Os efeitos cardiovasculares indesejáveis da elevação plasmática de aldosterona criam condições desfavoráveis no processo de remodelamento. Esses efeitos incluem a retenção de sódio, perda de potássio e magnésio, fibrose miocárdica, disfunção de barorreceptores, potencialização das ações de catecolaminas e aumento da arritmogênese ventricular¹¹. Pensando assim, inibir a ação da aldosterona seria um passo lógico no processo terapêutico, desde que se minimizassem os efeitos indesejáveis.

O estudo RALES comprovou bem essa forma de intervenção. Nele, 1.663 pacientes com insuficiência cardíaca severa (clas-

se III e IV) e disfunção sistólica (fração de ejeção < 35%) de etiologia isquêmica (55%) e não-isquêmica (45%) receberam espironolactona ou placebo de forma randomizada (dose média de 26 mg/dia), além da terapia convencional com diuréticos, inibidores da ECA e digitálicos. O grupo tratado com espironolactona evoluiu melhor, com uma redução de 30% na taxa de mortalidade total e decréscimos semelhantes em número de hospitalizações por causas cardíacas e por insuficiência cardíaca. O grupo tratado com o fármaco ativo também apresentou melhora de classe funcional (NYHA), em comparação com o grupo placebo. A espironolactona provou ser uma droga de uso seguro e bem tolerada na população estudada. Apesar de a concentração média de potássio ter sido 0,3 mmol/l maior no grupo que recebeu espironolactona, esse fato não foi clinicamente importante. A hipotensão severa não foi mais freqüente no grupo espironolactona; ginecomastia e dor mamária, em homens, foi mais comum¹².

Betabloqueadores

Durante muito tempo os betabloqueadores foram contra-indicados a pacientes com insuficiência cardíaca. Na década de 80 reconheceram-se as conseqüências dos níveis elevados de catecolaminas na insuficiência cardíaca e mecanismo de ação do receptor beta-1-adrenérgico no miocárdio disfuncionante. Essas observações levaram ao desenvolvimento de terapias destinadas a inibir a ativação crônica e excessiva do sistema nervoso simpático usando antagonistas de receptores betaadrenérgicos. Da década de 80 até a metade da de 90, realizaram-se alguns estudos menores com betabloqueadores seletivos e não-seletivos, administrados em vários regimes. Destes, somente o “U.S. Carvedilol Heart Failure Studies” mostrou mortalidade significativamente diminuída comparada a placebo¹³.

Duas metanálises de estudos randomizados, placebo-controlados, mostraram uma significativa redução de 32% na mortalidade geral em pacientes usando betabloqueadores, em comparação com o placebo. Essas análises sugeriram também que os agentes não-seletivos, incluindo o carvedilol, foram mais eficientes em abaixar a mortalidade do que os agentes seletivos (49% e 18% de redução respectivamente)¹⁴. Além disso, os betabloqueadores apresentaram outros efeitos favoráveis, incluindo a redução da hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, desaceleração na deterioração da classe funcional e aumento na fração de ejeção. Benefícios semelhantes na mortalidade foram vistos em pacientes com miocardiopatia isquêmica e não-isquêmica. Os efeitos do carvedilol na mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca entre pacientes com insuficiência cardíaca grave podem ser apreciados no estudo COPENICUS, o “Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival”, no qual pacientes com sintomas classe IIb e IV foram randomizados para carvedilol ou placebo. Os resultados do estudo foram recentemente apresentados no Congresso Europeu de Cardiologia, após interrupção precoce do protocolo devido a uma significativa diminuição da mortalidade nos pacientes que receberam carvedilol.

Metoprolol, um antagonista seletivo beta-1, também se mostrou bem tolerado e eficaz em prevenir a deterioração clínica, melhorar sintomas e reduzir a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. No MERIT-HF (“Metoprolol CR-XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure”), foi testada uma formulação de liberação controlada/estendida, comparada com



placebo. É o maior estudo de insuficiência cardíaca com betabloqueador já realizado e incluiu 3.991 pacientes com classe funcional II a IV, com fração de ejeção média de 28 ± 7 , sendo a maioria de etiologia isquêmica (65%). O número de pacientes que suspenderam o uso de betabloqueador precocemente por causa de efeitos colaterais foi menor do que o tratado com placebo. O estudo foi terminado precocemente, depois que um ano de seguimento mostrou uma diminuição de 34% ($p = 0,00009$) na mortalidade geral. A mortalidade por causas cardiovasculares foi reduzida em 38% ($p = 0,00003$), enquanto a morte por insuficiência cardíaca progressiva e a morte súbita diminuíram 49% e 41% respectivamente¹⁵.

Um antagonista adrenérgico beta-1 seletivo diferente, o bisoprolol, foi motivo de um grande estudo randomizado, placebo-controlado, o CIBIS-II. Nesse estudo, a grande maioria dos pacientes era de classe III (83%), e metade da população estudada tinha miocardiopatia isquêmica. O estudo foi interrompido precocemente depois que se mostrou uma significativa redução na mortalidade geral entre os pacientes recebendo bisoprolol¹⁶. O grau de redução da mortalidade foi semelhante ao do estudo MERIT-HF. Hospitalização por piora da insuficiência cardíaca, como no CIBIS, também foi significativamente menos freqüente no grupo que recebeu bisoprolol. A redução de morte súbita no CIBIS foi tão importante como no MERIT-HF.

Digitálicos

Os digitálicos, que não são drogas que afetam diretamente os receptores adrenérgicos, modificam a atividade neurohormonal na insuficiência cardíaca, incluindo redução nos níveis de norepinefrina plasmática e atividade simpática. Desse modo, podem ser considerados moduladores neuro-hormonais simpáticos. Por outro lado, também se vê essa classe de drogas como inotrópica, por causa de sua capacidade de aumentar o cálcio intracelular durante a sístole e contração miocárdica. No DIG (“Digitalis Investigation Group”), um grande estudo com 6.800 pacientes tratados com inibidores da ECA e diuréticos, randomizados para digoxina ou placebo, a digoxina provou ser uma intervenção terapêutica eficiente, resultando em menos mortes por insuficiência cardíaca ($p = 0,06$) e menos hospitalizações por causas cardiovasculares ($p < 0,001$). Mortalidade geral e mortalidade de origem cardiovascular não foi significativamente diferente nos dois grupos. O efeito da digoxina nas mortes ou hospitalização por piora da insuficiência cardíaca foi mais evidente nos pacientes com classe funcional mais avançada e menor fração de ejeção¹⁷. Entretanto, os digitálicos precisam ser usados com cautela em subgrupos específicos, e suas interações com outras drogas devem ser monitoradas.

Referências bibliográficas

1. GARG UC, HASSIDA. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit nitrogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, v. 83, p. 1774, 1989.
2. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v. 2, p. 755, 1983.
3. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*, v. 316, p. 1429, 1987.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, v. 325, p. 303, 1991.
5. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE 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, 1994.
6. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, v. 342, p. 821, 1993.
7. ROIG E, PEREZ-VILLA F, MORALES M et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, v. 21, p. 53–57, 2000.
8. PITT B, SEGAL R, MARTINEZ FA et al., on behalf of ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet*, v. 349, p. 747–752, 1997.
9. ELITE II Investigators. Late breaking clinical trial. Atlanta, Georgia: American Heart Association, 1999.
10. COHN JN. ELITE II results (Editorial). *Val-HeFT International Letter*. December 1999: n. 6.
11. WEBER KT, VILLAREAL D. Aldosterone and anti-aldosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, v. 71, p. 3A–11A, 1993.
12. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, v. 341, p. 709–717, 1999 (New data demonstrating effectiveness of spironolactone in reducing mortality and morbidity in patients receiving standard triple therapy).
13. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN et al., for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, v. 334, p. 1349–1355, 1996.
14. LECHAT P, PACKER M, CHALON S et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo controlled, randomized trials. *Circulation*, v. 98, p. 1184–1191, 1998.
15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, v. 353, p. 2001–2007, 1999.
16. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*, v. 353, p. 9–13, 1999 (Data from the study showing benefits of bisoprolol on mortality and morbidity in heart failure patients).
17. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, v. 336, p. 525–533, 1997 (Data from the large study showing neutral effect of digoxin on mortality but beneficial effect on morbidity).





BIOLOGIA MOLECULAR

Hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial

Autores:

Gustavo José Justo da Silva

José Eduardo Krieger*

*Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular,
Departamento de Clínica Médica/LIM 13, Instituto
do Coração do HC-FMUSP*

Resumo

O aumento dos níveis tensionais característico da hipertensão arterial, além de ter uma prevalência elevada na população, está associado ao aumento da massa ventricular esquerda, o que representa um marcador de falência do coração. Esse efeito deletério do tecido cardíaco faz com que a associação da hipertensão arterial com a hipertrofia cardíaca caracterize um fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovasculares. Uma série de evidências sugere a existência de diferentes estímulos que levam ao desenvolvimento de hipertrofia cardíaca. Entre eles podemos citar fatores hemodinâmicos/mecânicos, fatores neuro-humorais, além de fatores genéticos. Todos esses fatores, isoladamente ou agindo concomitantemente, podem iniciar o processo de remodelamento cardiovascular de aumento da massa cardíaca, encontrado em estados patológicos, como na hipertensão arterial. Apesar de não estarem completamente desvendadas as vias de transdução desses processos patológicos, uma série de dados sugere que as respostas de remodelamento podem ser mediadas por alterações da expressão de um conjunto de genes, como o fator natriurético atrial, a actina alfaesquelética, a miosina de cadeia pesada, além da participação de fatores de crescimento, de proteínas nucleares, entre outros. Através da utilização de técnicas

de biologia e de genética molecular, espera-se que seja possível conhecer melhor os processos biológicos complexos, como a participação de sinais intracelulares e de genes na resposta hipertrofica cardíaca em face de sobrecargas de trabalho. Isso possibilitará o desenvolvimento de novas estratégias mais específicas e eficazes para prevenção e tratamento com o objetivo de diminuir o risco cardiovascular associado a hipertrofia cardíaca.

Hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca

A hipertensão arterial, uma entidade clínica multifatorial, é conceituada como síndrome caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas e hormonais e a fenômenos tróficos (II Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, 1994). A prevalência da hipertensão é elevada, estimando-se que 15% a 20% da população pode ser classificada como hipertensa ("The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure", 1997). Na hipertensão arterial observa-se importante disfunção nos sistemas de regulação da pressão arterial, incluindo mecanismos vasculares, renais, neurogênicos e endócrinos que interagem de maneira complexa mas integrada para manter a pressão de perfusão apropriada aos tecidos sob diferentes condições¹⁴.

Esses níveis tensionais elevados têm sido associados ao aumento na massa do ventrículo esquerdo, tendo sido alvo de diversos estudos longitudinais. Levy et al.¹⁵, diagnosticando a hipertrofia ventricular através do exame ecocardiográfico, documentaram a prevalência desta patologia em 15 a 20% dos adultos. Já Ashizawa et al. avaliaram exames eletrocardiográficos de aproximadamente 20 mil indivíduos por 26 anos e observaram que 83% dos pacientes que desenvolveram hipertrofia ventricular esquerda eram hipertensos².

A hipertrofia cardíaca pode ser definida como o aumento de massa (e de peso) do miocárdio por aumento de volume e/ou do número de seus componentes. Esse aumento na massa miocárdica corresponde a um dos principais mecanismos pelos quais o coração compensa a sobrecarga hemodinâmica característica da hipertensão arterial. A compensação ocorre com o intuito de normalizar o estresse das paredes das câmaras cardíacas, mantendo, portanto, a fração de ejeção do órgão. O crescimento dos miócitos na hipertrofia cardíaca se dá através da síntese de novos componentes, com aumento da espessura das

* Endereço para correspondência:

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular
Instituto do Coração HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5579
Fax: (11) 3069-5022
E-mail: krieger@incor.usp.br





miofibrilas, do seu número e/ou do seu comprimento. Também ocorrem modificações nas proporções dos diferentes tipos de actina e miosina produzidos, visando adequar a velocidade e a força de contração necessárias ao processo de adaptação em face do estímulo que gerou a hipertrofia^{20,21}.

O aumento na massa ventricular esquerda representa, no entanto, um marcador de falência do órgão, decorrente de um longo efeito deletério da hipertensão arterial. A partir desse quadro, uma série de estudos longitudinais surgiram, com o intuito de melhor entender e avaliar o efeito da hipertrofia ventricular esquerda sobre a incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade. Segundo o “Framingham Heart Study”¹¹, estudo longitudinal realizado por 20 anos, os indivíduos que apresentavam hipertrofia cardíaca, diagnosticada através de alterações no exame eletrocardiográfico, possuíam seis vezes mais chances de mortalidade. As modificações no eletrocardiograma desses pacientes hipertensos compreendiam alterações de voltagem na linha de base do traçado eletrocardiográfico acompanhadas de anormalidades na repolarização ventricular¹⁶. Além disso, esses pacientes têm maior suscetibilidade de desenvolver infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e *angina pectoris*¹⁷. Nesse contexto, a hipertrofia cardíaca pode aumentar em muitas vezes os riscos de eventos cardiovasculares em função do aumento na demanda de oxigênio do tecido miocárdico hipertrófico, com diminuição na reserva coronária, do aumento na prevalência e severidade das arritmias ventriculares, das alterações na contratilidade do miocárdio e finalmente a um prejuízo na função diastólica.

Atualmente, as estratégias utilizadas para investigação do problema têm por objetivo identificar os fatores que desencadeiam essa resposta (fatores hemodinâmicos, neuro-humorais e primário ou genético), as vias de transdução de sinais que estão sendo ativadas em face de um determinado estímulo e os componentes da reprogramação gênica que levariam às transformações do coração (hipertrofia cardíaca) que resultarão em alterações estruturais e/ou funcionais.

Os sinais que desencadeiam a resposta hipertrofica são de várias origens, incluindo fatores físicos associados às transformações hemodinâmicas, tais como a distensão e o aumento de estresse da parede do ventrículo submetido a um aumento de pós-carga; fatores neuro-humorais, que incluem a ativação do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina; ou ainda de origem genética, como o que ocorre na cardiopatia hipertrófica, em que um ou mais genes parecem estar acometidos.

É importante salientar que diferentes sinais (mecânico, neuro-humoral etc.) são traduzidos no interior da célula como alterações bioquímicas que levam à ativação de segundos (citossólicos) e terceiros (nucleares) mensageiros que irão agir no núcleo da célula, interagindo com o DNA para promover a reprogramação da atividade celular através do aumento ou diminuição da síntese de um conjunto de proteínas.

Fatores hemodinâmicos

A sobrecarga de trabalho é considerada o fator mais frequentemente envolvido na hipertrofia cardíaca. O aumento na

atividade cardíaca pode estar associado à maior demanda fisiológica, como no exercício físico dinâmico e em estados de anemia crônica e nas fistulas arteriovenosas, como consequência do aumento da necessidade de bombear mais sangue para a periferia. Esse é um tipo de hipertrofia adaptativa ou fisiológica. Nessas condições ocorre hipertrofia predominantemente por aumento no volume dos cardiomiócitos, o que se acompanha de um aumento proporcional dos componentes do estroma (representados pelos fibroblastos e fibras colágenas, pelas células endoteliais e pelas células musculares lisas das paredes vasculares), permitindo assim uma adaptação adequada às novas exigências. O processo é compatível com o estado funcional adequado do coração, não ocorrendo alterações das propriedades mecânicas do estroma, portanto não levando a insuficiência funcional do órgão. Por outro lado, a hipertrofia cardíaca por sobrecarga de pressão e/ou volume, conforme pode ser observado na hipertensão arterial, na estenose ou na insuficiência valvular e na coarctação da aorta, induz hipertrofia por aumento no volume dos cardiomiócitos, acompanhado de aumento e qualidade dos componentes do estroma, que geralmente apresentam-se de forma desproporcional à resposta dos miócitos. Essa hipertrofia, embora possa ser a princípio considerada adaptativa, assume características de hipertrofia patológica, já que o crescimento desproporcional do estroma leva a um funcionamento inadequado do músculo cardíaco.

A sobrecarga de trabalho age nos miócitos por estiramento ou deformação, os quais respondem aumentando a força de contração, hipertrofiando-se. A utilização de cultura de miócitos tem possibilitado demonstrar que a aplicação isolada de forças de estiramento ou deformação é capaz de produzir uma série de alterações nas células que resulta na ativação de genes controladores da síntese das proteínas necessárias à hipertrofia. O estímulo estiramento/deformação poderia ativar a célula por modificação da condutância iônica específicos ou de sinalização utilizando proteínas transmembranais do tipo integrinas. Por exemplo, tem sido demonstrado que o estiramento é capaz de ativar canais de Ca^{2+} , de Na^+ e canais de troca Na/H ; inativar canais de K^+ ; ativar adenilciclase e fosfolipase C^{21} , além de estar associado ao acúmulo de inositolis de fosfato como segundo mensageiro²⁷. As modificações induzidas pela ativação dos canais iônicos do sarcolema levam a variações da concentração iônica intracelular, o que pode representar um estímulo inicial para ativação de proteínas quinases envolvidas na ativação de proteínas reguladoras da atividade gênica (fatores de transcrição).

Fatores neuro-humorais

Estimulação adrenérgica

A hipertrofia cardíaca também tem sido demonstrada a partir de estímulos neurais. São inúmeras as demonstrações de que a atividade nervosa simpática ou a estimulação dos receptores adrenérgicos pelos neurotransmissores naturais ou por agonistas sintéticos, como por ex. isoproterenol, podem induzir à hipertrofia cardíaca.

Tanto os receptores $\alpha 1$ como os receptores $\beta 1$ podem mediar a hipertrofia cardíaca²⁴. A estimulação dos receptores $\alpha 1$ resulta na regulação de sistemas efetores, com a primeira via de transdução de sinal envolvendo a mobilização de Ca^{2+} dos esto-





ques intracelulares. Estudos utilizando camundongos transgênicos que superexpressam constitutivamente o receptor adrenérgico $\alpha 1B$ demonstraram um aumento do peso do coração em relação ao peso corporal e do diâmetro dos miócitos, associado com aumento na expressão do fator natriurético atrial no ventrículo. Esses resultados estabelecem firmemente que a estimulação $\alpha 1$ adrenérgica *in vivo* induz a um fenótipo de hipertrofia cardíaca¹⁹.

Os receptores β -adrenérgicos ($\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$) estimulam a adenilciclase através da interação com a proteína Gs desencadeando cascatas intracelulares que ativam proteínas quinases A, que fosforilam proteínas miocárdicas envolvidas na resposta inotrópica e cronotrópica positiva do coração. Estudos com animais transgênicos, que superexpressam ou não expressam os diferentes subtipos dos receptores β no coração, apontam para o papel essencial dos receptores $\beta 1$ na cardiogênese desses animais e sugerem que esse poderia ser um gene suscetível a mutações congênitas, levando à mortalidade embrionária. Parece ainda que o receptor $\beta 1$ é o mediador da resposta cronotrópica e inotrópica positiva induzida pela estimulação por catecolaminas, como o isoproterenol, sendo o responsável pela hipertrofia cardíaca^{6,24,25}. O uso de animais geneticamente modificados está sendo muito útil para estudos da função cardíaca e vias de sinalização intracelular, em face de diferentes estímulos, gerando respostas fisiológicas ou patológicas como hipertrofia cardíaca.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um dos sistemas de controle da pressão arterial mais importantes. Tem sido descrita a presença de sistemas renina-angiotensina locais em diferentes tecidos do organismo, entre eles podemos citar: o sistema nervoso central, os rins, os vasos, a glândula adrenal e possivelmente o coração. Dessa forma, o sistema renina-angiotensina possui não só uma função endócrina, como hormônio circulante, mas também parácrina e autócrina nos tecidos em que também é sintetizado.

No tecido cardíaco, várias evidências sugerem uma relação estreita entre o desenvolvimento da hipertrofia durante a hipertensão arterial e a ativação do sistema renina-angiotensina circulante e/ou local, tanto através de ações diretas como indiretas. Os efeitos cardiovasculares indiretos da angiotensina II incluem ações no sistema nervoso central, como por exemplo aumento da atividade nervosa simpática e estimulação do centro da sede; estimulação da síntese e secreção de aldosterona; diminuição da excreção renal de sódio; manutenção do tônus vascular; estimulação de secreção de fatores neuro-humorais, tais como as catecolaminas. Os efeitos diretos da angiotensina II no coração são mediados por receptores de membrana e cuja ação corresponde à aceleração da síntese de proteínas que resultam em hipertrofia cardíaca.

De fato, em eventos associados à hipertrofia cardíaca, a expressão dos genes precursores do sistema renina-angiotensina (o angiotensinogênio) tem sido detectada nas câmaras cardíacas, assim como o RNAm da enzima renina. Em situações de sobrecarga hemodinâmica determinada por coarctação da aorta abdominal, Baker et al. observaram que o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca estava associado ao aumento na expressão de angiotensinogênio no ventrículo esquerdo⁴.

A angiotensina II por si só possui um papel trófico, isto é, que estimula o crescimento celular. Existe uma série de evidências *in vitro* que demonstram que a angiotensina II, quando adicionada ao banho de cultura de células cardíacas, leva a um aumento no diâmetro dessas células³. Aceto et al. observaram também em estudos *in vitro* que a estimulação de miócitos de pintos com angiotensina II levou a um aumento de 18,5% do conteúdo total de proteína nessas células, sugerindo um aumento no crescimento cardíaco mediado pelo octapeptídeo angiotensina II¹.

O fator natriurético atrial é outra substância que tem sua expressão aumentada durante o desenvolvimento de hipertrofias cardíacas patológicas. Na presença da hipertrofia cardíaca existe um aumento bastante expressivo do fator natriurético atrial no ventrículo esquerdo e Matsubara et al. acreditam que esse aumento pode estar sendo intermediado por fatores neuro-humorais, como por exemplo a angiotensina II¹⁸. Existem evidências indicando que a distensão da parede do ventrículo esquerdo (por aumento da tensão) isoladamente é, também, um estímulo importante para a produção de fator natriurético atrial¹⁸.

Além dos miócitos, outros tipos celulares também sofrem alterações importantes durante o desenvolvimento da hipertrofia. Em quase todos os modelos de hipertrofia cardíaca patológica observa-se a existência de fibrose intersticial por um aumento na formação de colágeno no perímio, sintetizado basicamente pelos fibroblastos. A consequência funcional da fibrose intersticial para o coração é um aumento em sua rigidez. Evidências recentes sugerem que a aldosterona possui um papel importante na hipertrofia cardíaca, em função de estar envolvida na produção de colágeno. Em ratos portadores de hipertensão renovascular observa-se, além da hipertrofia ventricular, fibrose intersticial tanto no ventrículo esquerdo como no direito.

Fatores genéticos

A utilização de técnicas de genética molecular e a disponibilidade de cepas isogênicas de ratos normotensos e hipertensos, que desenvolvem hipertensão e hipertrofia cardíaca, estão permitindo também que os genes responsáveis pela hipertensão arterial sejam identificados. Isso está sendo feito através da segregação dos genes da hipertensão arterial por cruzamentos planejados dessas cepas de ratos; posteriormente podem-se correlacionar as regiões que contêm os genes da hipertensão arterial por meio de painéis de marcadores genéticos distribuídos ao longo dos cromossomos dos animais²⁶. Desta forma, gradativamente estão sendo identificadas as regiões cromossômicas que contêm os genes responsáveis pela hipertensão arterial e que podem estar associados a diferentes anormalidades em órgãos-alvos. Estão sendo desenvolvidas ainda cepas de animais congênitos em que cada uma das regiões suspeitas de estar envolvidas na gênese da hipertensão arterial é transferida do animal normotenso para o hipertenso e vice-versa, para, assim, testar se a pressão arterial do animal se modifica e como cada uma das regiões interage com as demais e com fatores ambientais para determinar a doença. Dessa forma, espera-se que no futuro tenhamos conhecimento de como determinadas alterações genéticas sob condições ambientais espe-





cíficas resultam no desenvolvimento de hipertensão arterial e suas alterações, como, por exemplo, a hipertrofia cardíaca.

Respostas moleculares à hipertrofia cardíaca

Um número crescente de substâncias de origem peptidérgicas chamadas “fatores de crescimento” – conhecidas por exercerem importantes funções no comportamento celular – tem sido relacionado com processos patológicos que culminam na hipertrofia cardíaca. Ocorrem alterações biológicas, tais como indução da expressão de “protoncogenes” e outros genes que regulam o crescimento e diferenciação celular^{5,9,12}.

Os protoncogenes são assim denominados porque possuem seqüências similares a oncogenes (produtos de vírus que, ao infectarem uma célula, fazem com que este passe a se proliferar de modo incontrolado) ou porque, ao sofrerem mutações, tornam-se oncogenes²⁸. Os protoncogenes são de três classes. A primeira classe corresponde aos fatores de crescimento PDGF (fator de crescimento dependente de plaquetas), EGF (fator de crescimento epidérmico), IGF (fator de crescimento similar à insulina) e TGF- β (fator de crescimento transformador- β), atualmente denominados mitógenos. A segunda classe corresponde aos receptores de membrana dos fatores de crescimento (*H-ras*, *mas*, *src*, são componentes de sinalização transmembrana que dão origem a uma cascata de proteínas quinases). A terceira classe corresponde às proteínas nucleares, que são fatores de transcrição denominados genes de resposta imediata (*c-myc*, *c-myb*, *c-fos* e *c-jun*) e podem se ligar diretamente ao DNA ou codificar proteínas que ligam ao DNA regulando a expressão de um determinado gene^{9,22,28}, resultando em maior ou menor produção de proteínas que irão alterar o fenótipo celular, como ocorre na hipertrofia cardíaca. Hormônios como a angiotensina II podem produzir hipertrofia cardíaca através da ação direta sobre os mecanismos reguladores de transcrição (protoncogenes *erbA* e *c-fos*) ou por ação indireta sobre a atividade cardíaca, aumentando o trabalho dos cardiomiócitos.

Em animais de experimentação, alguns aspectos relacionados a padrões de expressão gênica em resposta a hipertrofia cardíaca são semelhantes às etapas do desenvolvimento do coração no período fetal ou perinatal. Esse processo tem sido denominado “reprogramação fetal” e compreende o reaparecimento de miosina de cadeia pesada do tipo beta (β -MCP) e actina alfa esquelética (α -actina esquelética) no tecido cardíaco. Além da indução de proteínas contráteis, a hipertrofia cardíaca é também

caracterizada por alterações na expressão de genes de proteínas não-contráteis. Um gene de proteína não-contrátil melhor caracterizado e que aumenta sua expressão na hipertrofia cardíaca é o fator natriurético atrial. Durante o desenvolvimento embrionário, o gene que codifica o fator natriurético atrial é expresso tanto no átrio como no ventrículo. Logo após o nascimento, a expressão do fator natriurético atrial é diminuída no ventrículo, permanecendo o átrio como o sítio primário de síntese do fator natriurético atrial no miocárdio adulto. Em resposta a uma variedade de estímulos que induzem a hipertrofia do ventrículo, ocorre a reexpressão do fator natriurético atrial nas células ventriculares, o que representa a reprogramação de um gene embriogênico na hipertrofia cardíaca.

A expressão do gene do fator natriurético atrial e outros marcadores genéticos embrionários pode ser considerada um entre vários critérios que podem distinguir os estímulos que são simplesmente tróficos (aceleram o crescimento normal) dos estímulos que são fundamentalmente hipertróficos, indicando o começo de uma resposta patológica. Portanto, supõe-se que o fator natriurético atrial possa participar da gênese das transformações fenotípicas observadas na hipertrofia, embora o significado fisiológico desse aumento de expressão do fator natriurético atrial no ventrículo ainda permaneça desconhecido^{5,10,12}. Esse conjunto de alterações está se tornando uma característica do quadro de hipertrofia cardíaca, determinando as modificações morfológicas, estruturais, bioquímicas e genéticas do miocárdio hipertrofiado.

Conclusões

A utilização das técnicas de genética molecular vem permitindo que gradativamente quadros biológicos complexos, como a hipertrofia cardíaca, possam ser compreendidos em sua base molecular. Isso significa que, de forma sistemática, estamos identificando os sinais que desencadeiam esse processo; como esses estímulos são percebidos pela célula; qual o mecanismo de tradução e processamento desses sinais nas células envolvidas (miócitos e fibroblastos) através da ativação de diferentes mediadores intracelulares; como e quais mediadores vão para o núcleo da célula e lá interagem com o material genético para ativar ou inativar conjuntos de genes que irão modificar o fenótipo estrutural e/ou funcional das células e, conseqüentemente, do coração. O conhecimento dessas várias etapas permitirá no futuro o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais precisas e de agentes terapêuticos mais específicos e eficazes para o tratamento da hipertrofia cardíaca.

Referências bibliográficas

1. ACETO JF, BAKER KM. [Sar¹]angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *Am J Physiol*, v. 258, n. 27, p. H806–H813, 1990.
2. ASHIZAWA N, SETO S, KITANO K, TOYAMA K, SASAKI H, KODAMA K, HOSODAY, SHIMAOKAK, SHIBATA Y, HASHIBA K. Effects of blood pressure changes on development and regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy: a 26 year longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*, v.13, p. 165–172, 1989.





3. BAKER KM, BOOZ GW, DOSTAL DE. Cardiac actions of angiotensin II: role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol*, v. 54, p. 227–241, 1992.
4. BAKER KM, CHERNIN ML, WIXSON SK, ACETO JF. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol*, v. 259, n. 28, p. H324–H332, 1990.
5. CHIEN KR, KNOWLTON KU, ZHU H, CHIEN S. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. *FASEB J*, v. 5, p. 3037–3046, 1991.
6. CHRUSCINSKI AJ, ROHRER DK, SCHAUBLE E, DESAI KH, BERNSTEIN D, KOBILKA BK. Targeted disruption of the β_2 adrenergic receptor gene. *J Biol Chem*, v. 11, n. 274, p. 16694–16700, 1999.
7. II CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *J Bras Nefrol*, v. 16, n. 2, p. S257–S278, 1998.
8. CORNELIUST, HOLMER SR, MULLER FU, RIEGGER GA, SCHUNKERT H. Regulation of the rat atrial natriuretic peptide gene after acute imposition of left ventricular pressure overload. *Hypertension*, v. 30, n. 6, p. 1348–1355, 1997.
9. FROHLICH ED, APSTEIN C, CHOBANIAN AV, DEVEREUX RB, DUSTAN HP, DZAU V, FAUAD-TARAZI F, HORAN MJ, MARCUS M, MASSIE B, PFEFFER MA, RE R N, ROCCELLA EJ, SAVAGE D, SHUB C. The heart in hypertension. *N Engl J Med*, v. 327, p. 998–1007, 1992.
10. IZUMO S, NADAL-GINARD B, MAHDAVI V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 85, p. 339–343, 1988.
11. KANNEL WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med*, suppl. 3A, p. 4–11, 1983.
12. KRIEGER JE. Bases moleculares da hipertrofia cardíaca. *J Bras Nefrol*, v.16, p.198–202, 1994.
13. KRIEGER JE. Hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca. *Rev Soc Cardiol Est S Paulo*, v. 3, p. 356–361, 1995.
14. KRIEGER JE. New contributions to clinical hypertension from molecular biology. *Curr Opin Cardiol*, v. 13, p. 312–316, 1998.
15. LEVY D, ANDERSON KM, SAVAGE DD, KANNEL WB, CHRISTIANSEN JC, CASTELLI WP. Echocardiographic detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, v. 108, p. 7–13, 1988.
16. LEVY D, SALOMON M, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 90, p. 1786–1793, 1994.
17. MACNAHON S, COLLINS G, RAUTAHARJU P, CUTLER J, NEATON J, PRINEAS R, CROW R, STAMLER J. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol*, v. 63, p. 202–210, 1989.
18. MATSUBARA H, YAMAMOTO J, HIRATA Y, MORIY, OIKAWA S, INADA M. Changes of atrial natriuretic peptide and its messenger RNA with development and regression of cardiac hypertrophy in renovascular hypertensive rats. *Circ Res*, v. 66, p. 176–84, 1990.
19. MILANO CA, DOLBER PC, ROCKMAN HA, BOND RA, VENABLE ME, ALLEN LF, LEFKOWITZ RJ. Myocardial expression of a constitutively active α_{1B} -adrenergic receptor in transgenic mice induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 91, p. 10109–10113, 1994.
20. MORGAN H & BAKER KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation*, v. 83, p. 13–25, 1991.
21. MORGAN HE, GORDON EE, KIRA Y, CHUA BHL, RUSSO LA, PETERSON CJ, MCDERMOTT PJ, WATSON PA. Biochemical mechanisms of cardiac hypertrophy. *Ann Rev Physiol*, v. 49, p. 533–543, 1987.
22. NEYSES L & PELZER T. The biological cascade leading to cardiac hypertrophy. *Eur Heart J*, v. 16, p. 8–11, 1995.
23. REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE, 6. *Arch Intern Med*, v. 157, p. 2413–2445, 1997.
24. ROCKMAN HR, KOCH WJ, LEFKOWITZ RJ. Cardiac function in genetically engineered mice with altered adrenergic receptor signaling. *Am J Physiol*, v. 272, p. H1553–H1559, 1997.
25. ROHRER DK, DESAI KH, JASPER JR, STEVENS ME, REGULA Jr. DP, BARSH GS, BERNSTEIN D, KOBILKA BK. Targeted disruption of the mouse β_1 -adrenergic receptor gene: developmental and cardiovascular effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 93, p. 7375–7380, 1996.
26. SCHORK NJ, KRIEGER JE, TOILLET MR, FRANCHINI KG, KOIKE G, KRIEGER EM, LANDER ES, DZAU VJ, JACOB H. A biometrical genome search in rats reveals the multigenic basis of blood pressure variation. *Genome Res*, v. 4, p. 164–172, 1995.
27. VON HARSDORF R, KANG RE, FULLERTON M, WOODCOCK EA. Myocardial stretch stimulates phosphatidyl-inositol turnover. *Circ Res*, v. 65, p. 494–501, 1989.
28. ZARCO P. Bases moleculares de la cardiología clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1996.



AGENDA

■ 01/11 a 04/11

III SCIENTIFIC MEETING OF THE LATIN AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION

Caracas – Venezuela

■ 02/11 a 05/11

4th ANNUAL CARDIOLOGY SYMPOSIUM

Savannah – Estados Unidos

Tel.: (00xx) 1 800 221-6437

Fax: (00xx) 1 706 721-4642

■ 05/11 a 10/11

17th INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION

Cidade do México – México

Tel.: (00xx) 44 1273-647031

Fax: (00xx) 44 1273-570632

■ 12/11 a 15/11

73rd ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Nova Orleans – Estados Unidos

Tel.: (00xx) 1 214 706-1253

Fax: (00xx) 1 214 373-3406

■ 16/11 a 19/11

20º CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOLOGIA E MEDICINA NUCLEAR

Hotel El Dorado Cuiabá

Cuiabá – MT

Tel.: (11) 289-9905 – Fax: (11) 284-5434

E-mail: sbbmn@sysnetway.com.br

■ 30/11

XIII SESSÃO INTEGRADA DE ATUALIZAÇÃO EM CARDIOLOGIA

Salvador – BA

Telefax: (71) 245-6320

E-mail: geral@sbc-ba.org.br

■ 03/12 a 06/12

7th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HYPERTENSION IN THE COMMUNITY

Israel

E-mail: tcarmel@netivision.net.il

■ 04/12 a 07/12

XXXVII CONGRESSO CHILENO DE CARDIOLOGIA E CIRURGIA CARDIOVASCULAR

Hotel Sheraton San Cristobal

Santiago – Chile

Tel.: (00xx) 56 2 269-0076 – Fax: (00xx) 56 2 269-0207

E-mail: sochicar@netline.cl

2001

■ 18/03 a 21/03

50th ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

Orlando – Estados Unidos

Tel.: (00xx) 1 301 897-2693

Fax: (00xx) 1 301 897-9745

2002

■ 23 a 28/06

19th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION

Praga – República Tcheca

Tel.: (00xx) 420 2 475-2420

Fax: (00xx) 420 2 475-2488

E-mail: ish@biomed.cas.cz

2004

■ 05 a 09/09

20th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION

São Paulo – SP