

# HIPERTENSÃO

ISSN-1809-4260

- Fisiopatologia da disfunção erétil: aspectos moleculares e suas implicações clínicas
- Caso clínico: Hipertensão resistente em paciente com rim hipotrófico
- Betabloqueadores como fármacos de primeira linha no manejo de HAS: esclarecendo a controvérsia
- A medida da pressão arterial e a técnica oscilométrica: atualidades e perspectivas
- Dieta DASH: a prova científica de que alimentação balanceada e a moderação são fundamentais para a boa saúde
- Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina na pré-eclampsia

■ VOLUME 10  
■ Nº 1 ■ 2007

**REVISTA DA  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**  
<http://www.sbh.org.br>



## ***A constante progressão do sucesso dos eventos maiores da Sociedade Brasileira de Hipertensão***

O crescente número de participantes e a qualidade cada vez mais expressiva da produção científica brasileira no âmbito mais específico da Hipertensão Arterial representam certamente os esteios fundamentais da grandeza da SBH e de sua agenda de atividades sempre atraentes e proveitosas. No evento de Curitiba, PR, por exemplo, o Dr. Rogério Andrade Mullinari, e seus pares da Comissão Organizadora, receberam interessados de todo o país e muitos de regiões vizinhas, como Paraguai, Uruguai e Argentina.

As palestras, mesas-redondas e outros eventos incluídos no Congresso reuniram convidados de alguns dos centros mais avançados do mundo no estudo da doença hipertensiva, o que propiciou ampla e profícua troca de informações e experiências com a audiência presente. Foi um resultado que por certo gratificou o empenho da própria Diretoria da SBH que tanto procurou contribuir com os paranaenses responsáveis diretos pelo certame.

Para completar, o nível dos trabalhos discutidos como Temas Livres atingiu patamares de projeção internacional, ampliando as saudáveis e tradicionais disputas entre os Serviços de Hipertensão que a cada ano formam especialistas e pesquisadores de primeira linha - veja relação dos principais premiados aqui incluída.

O próximo passo será a realização do XV Congresso Brasileiro de Hipertensão, a ser desenvolvido no período de 16 a 18 de agosto de 2007, sob a presidência do Dr. Hilton de Castro Chaves Júnior. Aqui é importante ressaltar que, em 1995, o próprio Dr. Hilton Chaves transformou o Congresso daquele ano em um dos maiores acontecimentos médicos da capital pernambucana. Daí a importância de oferecer todo o apoio disponível para que Recife se vista novamente no grande concentrador de pesquisas sobre a Hipertensão, em nosso meio.

***Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho***  
***Editora***

### XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO – TEMAS LIVRES PREMIADOS

#### **Fisiopatologia**

##### **Melhor Trabalho**

**Localization of MAS receptor immunofluorescence in medullary catecholaminergic neurons**  
Becker, LK; Santos RAS; Campanhole-Santos, MJ.

##### **Menções Honrosas**

- Efeito da inibição seletiva da aldosterona com eplerenone sobre a estrutura renal e vascular em ratos espontaneamente hipertensos  
Burlá, AK et al.
- Análise da imunoreatividade ao neuropeptídeo Y em áreas encefálicas responsáveis pelo controle cardiovascular de proles de ratos espontaneamente hipertensas tratadas cronicamente com nicotina durante a gestação e lactação  
Maximino, JR et al.
- Restrição protéica materna intensa gera alterações renais precoces em ratos  
Pires, KMP et al.
- Circumferential wall tension due to hypertension plays a pivotal role in aorta remodeling.  
Prado, CM et al.
- Efeito protetor do óleo de peixe no remodelamento cardíaco e renal em ratos com programação metabólica  
Preta, MC et al.

#### **Farmacologia**

##### **Melhor Trabalho**

**Angiotensina II induz a expressão de receptores B1 de cininas**  
Cervolo, GS; Nigro, D; Tostes, RCP; Fortes ZB, Carvalho, MHC

##### **Menções Honrosas**

- The anti-thrombotic effect of angiotensin (1-7) is abolished in MAS -KO mice  
Fraga-Silva, RA et al.
- The antihypertensive effect of bradikinin potentiating peptide BPP-7<sup>a</sup> of *Bothrops jararaca* is independent of its ACE inhibitory activity.  
lanzer, D et al.
- Efeito da pioglitazona, um agonista de receptores do proliferadores peroxissomos gama (PPAR), sobre a atividade transcricional do promotor do TNF em células mesangiais humanas.  
Menezes, TO et al.
- Produção de anion superóxido reduz a vasodilatação induzida pelo novo doador de óxido nítrico em aorta de ratos hipertensos renais.  
Rodrigues, GJ et al.
- Metabolismo de bradicinina nos perfusatos cardíaco e do leito arterial mesentérico de ratos normotensos e espontaneamente hipertensos.  
Sivieri-Junior, DO et al.

#### **Clínica**

##### **Melhor Trabalho**

**O impacto da associação entre síndrome da apnéia obstrutiva do sono e da hipertensão na rigidez arterial e na estrutura cardíaca**  
Drager, LF; Bortolotto, LA; Figueiredo, AC; Silva, BC; Krieger, EM; Lorenzi Filho, G.

##### **Menções Honrosas**

- Respostas neurovasculares e hemodinâmicas à hiperinsulinemia aguda em mulheres pós-menopausadas  
Cardoso Junior, CG et al.
- Perímetro carvical prediz apnéias do sono e hipertensão arterial sistêmica resistente  
Martinez, D et al.
- Effects of low birth weight in 8 to 13 year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels  
Pinho Franco, MC et al.
- Avaliação da capacidade funcional de um programa de treinamento aeróbico em água e em solo.  
Vasquez, EC et al.

# ÍNDICE

## ÍNDICE

Fisiopatologia da disfunção erétil: aspectos moleculares e suas implicações clínicas .....	4
Caso clínico: Hipertensão resistente em paciente com rim hipotrófico .....	11
Betabloqueadores como fármacos de primeira linha no manejo de HAS: esclarecendo a controvérsia .....	16
A medida da pressão arterial e a técnica oscilométrica: atualidades e perspectivas .....	19
Dieta DASH: a prova científica de que alimentação balanceada e a moderação são fundamentais para a boa saúde .....	25
Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina na pré-eclampsia .....	30
Agenda 2007 .....	37

### EXPEDIENTE

#### Produção Gráfica e Editorial - BestPoint Editora

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Conjunto 5 - 05690-050 - São 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.

**Revisão:** Márcio Barbosa.

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

## HIPERTENSÃO

Revista da Sociedade  
Brasileira de Hipertensão

#### EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO (SP)

#### CO-EDITOR

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI (SP)

#### CONSELHO EDITORIAL

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER (SP)

DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO (SP)

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI (SP)

DR. FLÁVIO D. FUCHS (RS)

DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM (GO)

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES (BA)

DR. CARLOS EDUARDO NEGRÃO (SP)

DRA. ANGELA MARIA G. PIERIN (SP)

DR. FERNANDO NOBRE (SP)

DR. WILLE OIGMAN (RJ)

DR. OSVALDO KOHLMANN JR. (SP)

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER (SP)

DR. AGOSTINHO TAVARES (SP)

DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS (MG)

DR. HILTON CHAVES (PE)

DR. ELISARDO C. VASQUEZ (ES)

DR. JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO (MG)

DR. HENO FERREIRA LOPES (SP)

#### PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FACIO (SP)



**Sociedade Brasileira de Hipertensão**

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 289-3279

E-mail: [sbh@uol.com.br](mailto:sbh@uol.com.br)

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

# SBH

Sociedade  
Brasileira de  
Hipertensão

## DIRETORIA

### Presidente

*Dr. Robson A. Souza dos Santos*

### Vice-Presidente

*Dr. Artur Beltrame Ribeiro*

### Tesoureiro

*Dr. José Márcio Ribeiro*

### Secretários

*Dr. Dante Marcelo A. Giorgi*

*Dr. Elisardo C. Vasquez*

### Presidente Anterior

*Dr. Ayrton Pires Brandão*

### Conselho Científico

*Dra. Andréa Araujo Brandão*

*Dra. Angela Maria G. Pierin*

*Dr. Armênio Costa Guimarães*

*Dr. Artur Beltrame Ribeiro*

*Dr. Ayrton Pires Brandão*

*Dr. Carlos Eduardo Negrão*

*Dr. Celso Amodeo*

*Dr. Dante Marcelo A. Giorgi*

*Dr. Décio Mion Jr.*

*Dr. Eduardo Moacyr Krieger*

*Dr. Elisardo C. Vasquez*

*Dr. Fernando Nobre*

*Dr. Hélio César Salgado*

*Dr. Hilton Chaves*

*Dr. José Eduardo Krieger*

*Dr. José Márcio Ribeiro*

*Dra. Lucélia C. Magalhães*

*Dra. Maria Claudia Irigoyen*

*Dra. Maria Helena C. Carvalho*

*Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.*

*Dr. Robson A. S. Santos*

*Dr. Wille Oigman*





# MÓDULO TEMÁTICO

## Fisiopatologia da disfunção erétil: aspectos moleculares e suas implicações clínicas

Pathophysiology of erectile dysfunction: molecular aspects and  
clinical implications

### Autores:

**Andrey C. da Costa Gonçalves\***  
Max-Delbrück-Center for Molecular  
Medicine, Berlim, Alemanha

**Augusto B. Reis**  
**Fernando M. Reis**  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas – Fisiologia e Farmacologia,  
Instituto de Ciências Biológicas,  
Setor de Reprodução Humana, Hospital das  
Clínicas, Universidade Federal de Minas  
Gerais, Belo Horizonte, MG

**Palavras-chave:** disfunção erétil, músculo liso,  
óxido nítrico, hipertensão, diabetes.

**Key words:** erectile dysfunction, smooth muscle,  
nitric oxide, hypertension, diabetes.

### \*Endereço para correspondência:

Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine  
Robert-Rössle-Strasse, 10  
13125 – Berlim-Buch – Alemanha  
E-mail: a.goncalves@mdc-berlin.de

Financiado por DFG, CNPq, CAPES, FAPEMIG.  
Recebido em 29/09/2006. Aceito em 07/12/2006.

### Resumo

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de alcançar ou manter uma ereção adequada para a satisfação sexual. Estima-se que milhares de homens sejam afetados em todo o mundo. A DE pode ser causada por diferentes fatores, tais como psicológico, vascular, neurológico e endocrinológico, ou pela combinação desses fatores. Apesar dos avanços proporcionados pelo advento de novos fármacos relacionados ao tratamento da DE, uma completa reversão da DE de origem vascular é raramente possível. O endotélio possui um papel fundamental na manutenção da homeostase vascular peniana. Diversos estados patológicos associados à DE cursam com anormalidades no mecanismo homeostático que normalmente protegeria o endotélio contra processos relacionados a doenças. Sendo assim, a DE de origem vascular pode ser considerada um análogo da disfunção endotelial em termos de mecanismos moleculares, fatores de risco e associação com doenças cardiovasculares. O presente artigo discute a importância das vias sinalizadoras intracelulares nas células musculares lisas envolvidas na fisiopatologia da disfunção erétil, focando a DE como um “sistema precoce de alarme” para doenças cardiovasculares, em especial a hipertensão.

### Abstract

Erectile dysfunction (ED) is defined as the inability to achieve and maintain an erection sufficient to permit satisfactory sexual intercourse. It has been estimated that millions of men worldwide are affected by ED. It may result from psychological, neurologic, hormonal and vascular impairment or from a combination of these factors. Despite recent advances in therapy, reversal of vasculogenic ED is rarely possible. The endothelium plays a vital role in maintaining vascular homeostasis in the penis. The earliest detectable changes in vascular conditions associated with ED are abnormalities of the endothelium, causing a disruption in its normal homeostatic mechanism and loss of protection against disease-related processes. Therefore, vascular ED could be analogous to endothelial dysfunction in terms of molecular mechanisms and underlying risk factors, and both are associated to cardiovas-



cular diseases. The importance of molecular signalling pathways in the penile smooth muscle to the pathophysiology of erectile dysfunction is discussed here, focusing ED as an "early warning system" for cardiovascular diseases, especially hypertension.

## Conceito, classificação e epidemiologia

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Norte-Americano, a disfunção erétil (DE) é conceituada como a incapacidade persistente de obter ou manter uma ereção adequada para permitir uma relação sexual satisfatória<sup>1</sup>. Estima-se que, em âmbito mundial, aproximadamente 100 milhões de homens apresentem DE<sup>2</sup>. No Brasil, estima-se que 11 milhões de homens sofram de algum grau de DE. Estudos populacionais como o *Massachusetts Male Aging Study*, utilizando questionários para avaliação da qualidade da ereção, demonstram um aumento da incidência de DE relacionado com a faixa etária<sup>3</sup>. Um estudo de coorte de base populacional realizado na cidade de Salvador comprovou que a incidência de DE aumenta com a idade, variando de 33 novos casos por ano por 1.000 homens entre 40 e 49 anos a até 190 novos casos por ano para cada grupo de 1.000 homens com idade entre 60 e 69 anos. Fazendo-se uma projeção desses dados, estima-se a ocorrência anual de aproximadamente 68.200 novos casos de DE na Bahia e 1.025.600 em todo o Brasil<sup>4</sup>.

As causas da DE podem ser classificadas em orgânicas e psicológicas ou a associação das duas. Atualmente, com a melhor compreensão dos mecanismos bioquímicos, neurovasculares e psicológicos da ereção peniana, destaca-se a importância dessas alterações fisiológicas como a principal causa da disfunção erétil, ao contrário das afirmações de Master e Jonhson na década de 1960, que apontavam as causas psicológicas como as principais. De acordo com o I Consenso Latino-Americano de DE (2002), a classificação da DE psicogênica inclui diferentes tipos, como revela o quadro 1.

As causas de origem orgânica podem ser descritas como lesões neurológicas centrais e periféricas em 20% dos casos, ao passo que as endocrinopatias são encontradas em 2% a 6% dos pacientes. A causa orgânica mais comum de disfunção erétil é a doença vascular<sup>2</sup>.

## Fisiologia da função erétil

O pênis é constituído por um par de tecidos eréteis, os *corpos cavernosos*, e um *corpo esponjoso*, o qual delinea e suporta a *uretra* ventralmente. Tais estruturas são inseridas ou não, sendo denominadas "crura" peniana e porção peniana pendular. Os corpos cavernosos são constituídos por trabéculas que consistem de células musculares lisas, fibras elásticas e colágenas, e um tecido areolar frouxo constituído de numerosas arteríolas e nervos. Tais trabéculas apresentam uma disposição tortuosa, formando entre elas espaços vasculares delineados por células endoteliais, cujo aspecto se assemelha a cavernas<sup>5</sup>.

## QUADRO 1

### CLASSIFICAÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL PSICOGÊNICA

#### Tipo Generalizado

##### Falta de resposta generalizada

1. Perda primária da excitação sexual.
2. Declínio da excitação sexual relacionado à idade.

##### Inibição generalizada

1. Transtorno crônico da intimidade sexual.

#### Tipo Situacional

##### Relacionada à parceria

1. Perda de excitação em um relacionamento específico.
2. Perda de excitação devido à preferência de objeto sexual.
3. Inibição central alta devido a conflito ou temor em relação à parceria.

##### Relacionada à performance

1. Associada a outras disfunções sexuais (como ejaculação precoce).
2. Ansiedade de performance sexual (como medo de falha).

##### Angústia psicológica ou relacionada a ajustamento

1. Associada a estado de humor negativo (como depressão) ou evento vital maior (como morte da parceira).

*I Consenso Latino-Americano de Disfunção Erétil (2002).*

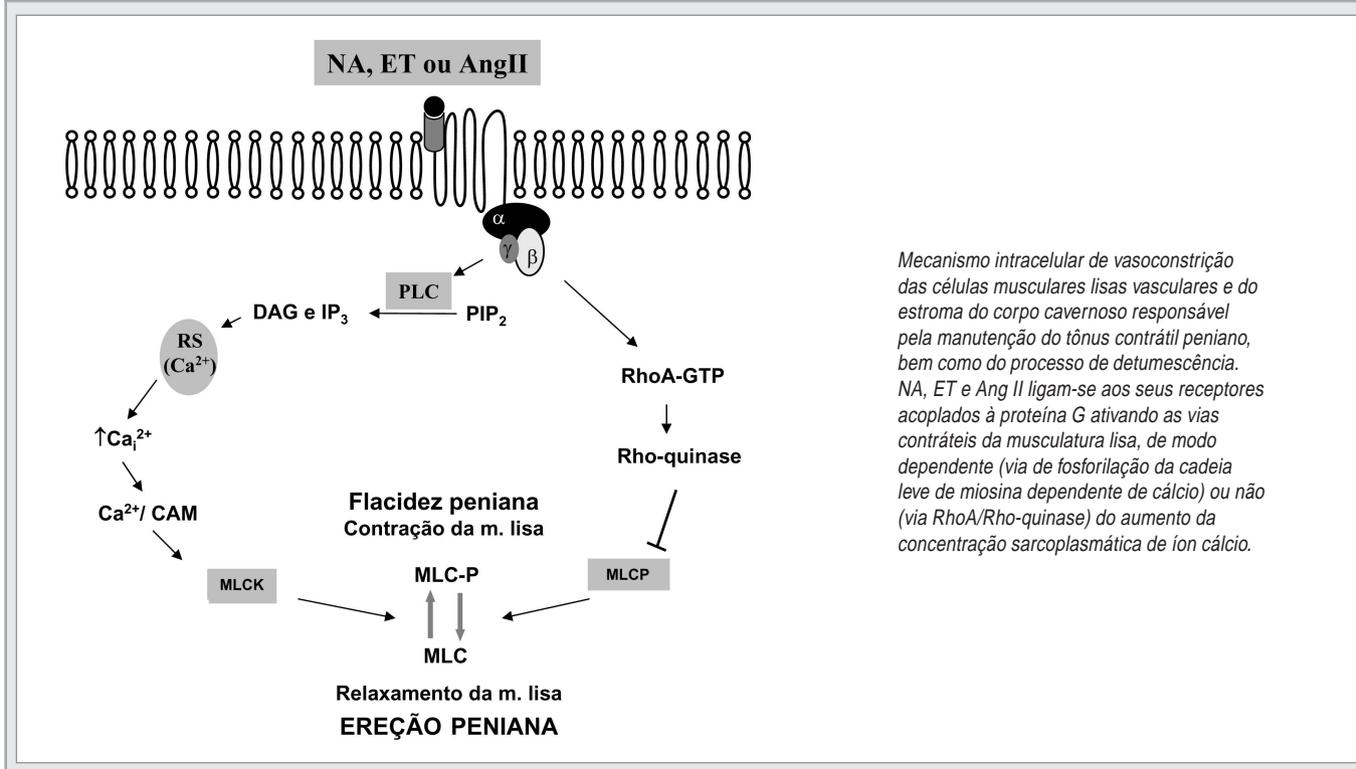
A ereção peniana é um fenômeno neurovascular que depende sobretudo da integridade neural e de um tecido cavernoso estruturalmente saudável e funcional. Uma ereção normal envolve alguns processos simultâneos e sinérgicos que incluem:

- 1) aumento do fluxo sanguíneo cavernoso mediado pela liberação de agentes vasodilatadores por terminações nervosas,
- 2) relaxamento das células musculares lisas dos corpos cavernosos,
- 3) manutenção do fluxo sanguíneo aumentado mediado por agentes vasodilatadores liberados principalmente pelas células endoteliais do corpo cavernoso,
- 4) obstrução do fluxo sanguíneo venoso peniano.

As diferentes estruturas penianas recebem inervação simpática, somática e sensorial<sup>6</sup>, cujos nervos são categorizados como adrenérgicos, colinérgicos e não-adrenérgicos não-colinérgicos (NANC). Ressalta-se este último por ser uma importante população de nervos no corpo cavernoso, contendo acetilcolina, óxido nítrico (NO), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), neuropeptídeo Y<sup>7</sup> e enzimas geradoras de transmissores/moduladores, tais como NO sintase (NOS) e heme-oxigenases (HO)<sup>8</sup>.

As artérias e veias penianas e o músculo liso cavernoso recebem rica inervação adrenérgica, cuja atividade tônica con-

**FIGURA 1**



tribui para manter o pênis em seu estado flácido (figura 1)<sup>9</sup>. A noradrenalina liberada estimula os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos nos vasos penianos, contraindo-os, e, no corpo cavernoso, contraindo o músculo liso trabecular<sup>10</sup>. A ativação dos  $\alpha$ -receptores nas células do músculo liso cavernoso estimula a dissociação da subunidade  $\alpha$ -GDP da proteína G acoplada ao receptor, subseqüentemente levando à ativação da fosfolipase C. Esta enzima catalisa a hidrólise do fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP<sub>2</sub>) para formar o trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>) e diacilglicerol (DAG). O IP<sub>3</sub> liga-se a receptores do retículo sarcoplasmático (compartimento intracelular de estoque de cálcio), causando a liberação de Ca<sup>+2</sup> dentro do citosol. Esse aumento na concentração de Ca<sup>+2</sup> sarcoplasmático pode ativar um canal de cálcio distinto, talvez o canal operado por receptor de rianodina, levando à liberação adicional desse íon no sarcoplasma muscular. A ativação da proteína quinase C (PKC) pelo DAG pode ser potencializada por concentrações elevadas de Ca<sup>+2</sup> intracelular. Tal ativação aumenta, ainda mais, a concentração plasmática desse íon, além de promover a fosforilação de algumas enzimas envolvidas numa cascata de reações que facilitam o processo contrátil<sup>11</sup>.

Na célula do músculo liso, o Ca<sup>+2</sup> interage com a calmodulina. O complexo cálcio-calmodulina ativa a quinase da cadeia leve da miosina (MLCK) associando-se com a subunidade catalítica dessa enzima. A MLCK ativada catalisa, por sua vez, a fosforilação da subunidade regulatória da cadeia leve da miosina (MLC<sub>20</sub>). A MLC<sub>20</sub> fosforilada ativa a miosina ATPase, desencadeando a interação entre os

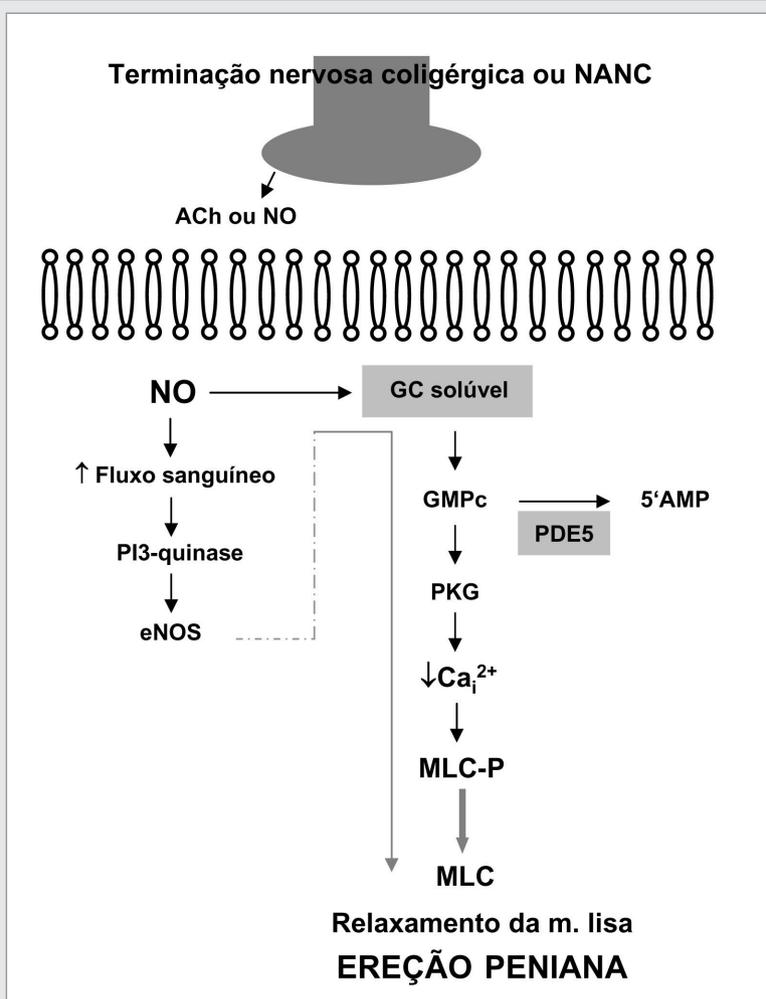
filamentos de actina e miosina, resultando em contração do músculo liso.

Muitos investigadores acreditam que a contínua atividade simpática mantenha o pênis no estado flácido<sup>12</sup>. Uma redução do nível de Ca<sup>+2</sup> intracelular induz a dissociação do complexo cálcio-calmodulina-MLCK, resultando na dissociação da MLC<sub>20</sub> pela fosfatase da cadeia leve da miosina (MLCP) e em relaxamento do músculo liso<sup>13</sup>.

A via RhoA / Rho-quinase contribui para a fase tônica da contração do músculo liso induzida por agonista independentemente das alterações na concentração plasmática de Ca<sup>+2</sup>. Essa via pode ainda ter um papel sinérgico na vasoconstrição cavernosa para manter a flacidez peniana<sup>14</sup>. O papel da enzima Rho-quinase foi avaliado usando-se um antagonista específico, o Y-27632, baseado na hipótese de que o antagonismo dessa enzima estimularia a ereção peniana. Observou-se que a administração de Y-27632, em ratos anestesiados, aumenta a pressão no corpo cavernoso de maneira dose-dependente. Entretanto, esse efeito não foi bloqueado pelo L-NAME, um antagonista inespecífico da sintase de NO (NOS), sugerindo independência de NO no processo de indução da ereção peniana<sup>15</sup>.

Diferentes mediadores, incluindo noradrenalina, endotelina e angiotensina II (Ang II) têm sido implicados na manutenção do tônus contrátil responsável pelo estado de flacidez peniano, bem como mediadores liberados durante a transição do estado erétil para o flácido, processo este denominado *detumescência*<sup>16</sup>. Demonstrou-se maior importância do sistema

**FIGURA 2**



*Mecanismo de relaxamento das células musculares lisas do corpo cavernoso e ereção peniana. O NO liberado pelas terminações NANC estimula o relaxamento das células musculares lisas via aumento do conteúdo de cGMP. Além disso, o conseqüente aumento do fluxo sangüíneo ativa a via PI3 quinase/Akt, responsável pela manutenção da ereção peniana.*

renina-angiotensina (SRA) durante essa fase, principalmente pela liberação de Ang II<sup>17</sup>. Durante a detumescência, há aumento nos níveis de Ang II no sangue cavernoso em relação ao estado flácido<sup>17</sup>. Entretanto, o exato papel do SRA na função erétil é pouco compreendido, sendo necessários estudos adicionais para elucidar a participação de outros peptídeos biologicamente ativos desse mesmo sistema na ereção peniana.

Diversos mecanismos intracelulares podem ativar o relaxamento da vasculatura cavernosa. O relaxamento é caracterizado por declínio na fosforilação da cadeia leve da miosina via supressão da ativação da MLCK dependente ou independentemente de redução do Ca<sup>2+</sup> intracelular, e/ou via aumento da atividade da MLCP<sup>18</sup>. É amplamente aceito que o NO produzido pela inervação não-adrenérgica não-colinérgica e pelas células endoteliais locais é o principal mediador do relaxamento do músculo liso vascular no corpo cavernoso<sup>19</sup>. Independentemente da fonte, o NO entra na célula muscular lisa e

ativa a guanilato ciclase solúvel, levando ao aumento dos níveis de guanosina trifosfato cíclico (cGMP). Subseqüentemente, a proteína quinase dependente de cGMP (PKG) pode alterar os níveis de Ca<sup>2+</sup> intracelular por reduzir a atividade dos canais de Ca<sup>2+</sup> ou por abrir os canais de K<sup>+</sup> cálcio-dependentes, levando à hiperpolarização das células do músculo liso. A PKG pode ainda fosforilar outras proteínas, as quais afetam os canais de Ca<sup>2+</sup> ou levam a alteração no estado de fosforilação da MLC, resultando em completo relaxamento do músculo liso cavernoso mediado pelo NO<sup>20</sup>. Após o término do processo erétil, durante o retorno do pênis para o estado flácido, o cGMP é convertido em 5'GMP pela PDE5. No tecido cavernoso de humanos foram identificadas pelo menos 13 isoenzimas incluindo PDE3 (PDE para cAMP inibida por cGMP), PDE4 (específica para cAMP) e PDE5 (específica para cGMP). Funcionalmente, PDE3A e PDE5A parecem ser as mais importantes para o processo de ereção peniana<sup>21</sup>.

As células endoteliais e as fibras que inervam o corpo cavernoso podem ser fontes de NO e, portanto, mais que uma isoforma de NOS pode estar envolvida na síntese local de NO. Não há dúvida quanto à presença da NOS neural (nNOS) no nervo cavernoso, no nervo peniano dorsal e no plexo nervoso da adventícia da artéria cavernosa profunda<sup>7</sup>. Todavia, camundongos deficientes em nNOS apresentam ereções, têm comportamento de acasalamento normal e respondem com ereção à estimulação elétrica do nervo cavernoso<sup>22</sup>. Isso se explica porque tais camundongos retêm a capacidade de expressar uma forma variante da enzima<sup>23</sup>.

Com relação à sintase de NO endotelial (eNOS), estudos funcionais demonstraram a presença e sugeriram a importância dessa enzima no tecido cavernoso humano<sup>10</sup>, de ratos<sup>24</sup> e de camundongos<sup>25</sup>. Com relação ao papel da eNOS na função erétil, acredita-se estar relacionado principalmente à manutenção da ereção iniciada pelo NO proveniente das terminações nervosas NANC (figura 2). O estímulo sexual desencadeia a ativação da nNOS das terminações NANC, que liberam NO dentro do corpo cavernoso, promovendo aumento inicial de fluxo sanguíneo em direção aos corpos cavernosos, suficiente para ativar a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3 quinase) que, por conseguinte, ativa a proteína quinase serina/treonina (Akt)<sup>26</sup>. Tal enzima fosforila a eNOS, de onde provém o NO responsável pelo aumento da pressão intracavernosa e pela manutenção da ereção peniana<sup>5,24</sup>.

Os tecidos penianos de animais e de humanos recebem uma rica inervação colinérgica, como demonstrado por métodos de histoquímica e imuno-histoquímica<sup>7</sup>. A atividade parassimpática pode produzir tumescência peniana e ereção por estimular receptores muscarínicos em terminação nervosa adrenérgica, inibindo assim a liberação de NA, e/ou pela libe-



ração de NO e peptídeos vasodilatadores a partir dos nervos e do endotélio<sup>27</sup>. Além do NO e da acetilcolina, neurônios contendo VIP foram encontrados no tecido cavernoso, sendo que a administração de, VIP leva a um aumento da pressão intracavernosa, resultando em ereção<sup>28</sup>.

Componentes da via metabólica do ácido araquidônico foram localizados no pênis. As células musculares lisas do corpo cavernoso de humanos têm a habilidade de sintetizar vários prostanóides e metabolizá-los localmente<sup>10</sup>. Os prostanóides podem estar envolvidos na contração do tecido erétil via  $\text{PGF}_{2\alpha}$  e tromboxana  $\text{A}_2$ , estimulando os receptores de tromboxana e FP (receptor para  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) e iniciando o *turnover* do fosfoinosítídeo, bem como no relaxamento via  $\text{PGE}_1$  e  $\text{PGE}_2$ , estimulando receptores EP, e iniciando um aumento na concentração intracelular de cAMP<sup>9</sup>. O relaxamento das células musculares lisas do corpo cavernoso de humanos induzido por  $\text{PGE}_1$  parece estar relacionado com a ativação dos canais de  $\text{K}^+$  ativados por cálcio ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ ), resultando em hiperpolarização e no conseqüente relaxamento das células musculares lisas<sup>29</sup>.

## Fisiopatologia da DE

A DE pode ser causada por inabilidade do músculo liso vascular na túnica média das artérias, arteríolas e sinusóides cavernosos em relaxar. Esta inabilidade pode ter causas múltiplas, incluindo danos aos nervos, danos endoteliais, alterações na expressão e/ou função dos receptores e/ou na via de transdução de sinal que são implicados no relaxamento e contração das células do músculo liso<sup>9</sup>.

É bem descrito que doenças vasculares incluindo hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, aterosclerose, bem como hábito de fumar, idade avançada e radiação, podem interferir com o complexo mecanismo vascular que delinea o processo de ereção. Tais agentes podem alterar a estrutura do tecido cavernoso e/ou os mecanismos inter e intracelulares que regulam o processo de contração/relaxamento das células musculares lisas do corpo cavernoso. Uma vez que a DE é altamente prevalente em indivíduos com doenças cardiovasculares, e é sabido que cardiovasculopatias são associadas à disfunção endotelial, pode-se inferir que a disfunção endotelial da vasculatura peniana contribui de maneira importante com a dificuldade de ereção. De fato, inúmeros trabalhos têm demonstrado que, sob essas condições, a disfunção endotelial é o principal componente que contribui para a patologia vascular peniana.

Furchgott e Zawadzki (1980) publicaram um importante estudo demonstrando que o relaxamento de vasos pré-contráídos induzido pela acetilcolina (vasodilatador dependente do endotélio) dependia exclusivamente do endotélio. A partir de então ficou demonstrado que o endotélio não é apenas um tecido protetor funcionando como uma barreira física entre o leito vascular e o tecido subjacente<sup>30</sup>. Além de participar ativamente no controle do tônus vascular, o endotélio produz e secreta substâncias que regulam processos inflamatórios, agregação plaquetária, formação de trombo e proliferação de células musculares lisas<sup>31</sup>. O NO produzido pela eNOS via oxi-

dação da L-arginina formando L-citrulina e NO é liberado pelas células endoteliais, difunde-se como uma molécula sinalizadora e age por via parácrina nas células musculares lisas subjacentes, desencadeando uma cascata sinalizadora que culmina com o relaxamento vascular. Em determinadas situações patológicas, alterações na integridade do endotélio vascular modificam a resposta a mudanças hemodinâmicas locais e alteram a secreção de fatores parácrinos e autócrinos. Sob essas condições, observa-se menor liberação de NO (basal ou estimulada). Clinicamente, verifica-se redução na resposta de fluxo sanguíneo induzido pela acetilcolina<sup>32</sup>. Entretanto, é importante ressaltar que a resposta vasodilatadora independente do endotélio, como por exemplo a induzida por nitroprussiato de sódio, está preservada<sup>32,33</sup>. Esta condição é denominada disfunção endotelial<sup>33</sup>.

De fato, parece que na DE de origem vascular ocorre um desequilíbrio entre fatores contráteis e relaxantes, prevalecendo o efeito dos primeiros, o que mantém o pênis em seu estado flácido. O primeiro relato mostrando que animais hipertensos apresentam função erétil comprometida foi feito por Chitale e colaboradores<sup>34</sup> usando ratos espontaneamente hipertensos prontamente infartados (SHR-SP) e hipertensos por ingestão salina e administração de minerocorticóide (DOCA-sal). Tal fato está provavelmente associado a uma atividade aumentada da via contrátil RhoA/Rho-quinase, uma vez que a administração do composto Y-27632 (inibidor da Rho-quinase) produz um aumento da pressão intracavernosa nesses animais<sup>34,15</sup>. Esses estudos corroboram com achados clínicos mostrando uma nítida relação entre hipertensão e DE<sup>35,36</sup>, fato este também atribuído à ingestão de algumas classes de medicamentos anti-hipertensivos, como  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos e anti-hipertensivos de ação central. Em contrapartida, parece que outras classes, como os inibidores de enzima conversora de angiotensina e antagonistas de receptor  $\text{AT}_1$ , não apresentam DE como efeito colateral, e alguns trabalhos têm demonstrado que esses medicamentos possuem efeitos benéficos à ereção, possivelmente devido ao fato de eles reduzirem os efeitos deletérios provocados pela angiotensina II (Ang II) sobre a ereção, como por exemplo o remodelamento vascular<sup>37-40</sup>.

O remodelamento vascular é caracterizado pelo espessamento da camada média, conseqüentemente reduzindo o lúmen arteriolar e dificultando o fluxo sanguíneo em direção ao pênis. As ações mitogênicas da Ang II podem apresentar um importante papel na proliferação vascular, uma vez que a inibição de sua formação ou atividade atenua, por exemplo, a formação neo-intimal após injúria provocada por balão em artéria de ratos<sup>41</sup>. Hale e colaboradores<sup>39</sup> mostraram que o enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, diferentemente da hidralazina promoveu regressão da estrutura vascular peniana em aproximadamente 12%, bem como redução da resistência vascular; ou seja, o efeito antiproliferativo observado foi decorrente da redução das ações da Ang II e não pelo fato de se reduzir a pressão arterial. Park e colaboradores<sup>42</sup> demonstraram ainda que animais com 18 meses de idade (idosos) apresentaram resposta erétil reduzida à apomorfina em relação aos animais com três meses de idade (jovens), e





que o losartan (antagonista de receptor AT<sub>1</sub>) melhorou essa resposta. Além disso, foi observado que animais idosos apresentam expressão reduzida de eNOS em aproximadamente 71% em relação ao controle jovem, o que foi restaurado após 4 semanas de tratamento com losartan<sup>42</sup>. Juntos, esses dados mostram a importância da Ang II na função e disfunção dos intricados mecanismos celulares promotores da ereção.

Dada a importância do endotélio na ereção peniana, não é nenhuma surpresa que doenças que afetam o equilíbrio homeostático vascular, como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e aterosclerose, estejam intimamente associadas à DE. Sendo assim, novas descobertas que ajudem a elucidar os mecanismos fisiopatológicos da DE, como os relacionados a doenças vasculares, irão contribuir para o desenvolvimento de meios preventivos, bem como de novas estratégias de tratamento da DE.

## Disfunção erétil como marcador de doença cardiovascular

A disfunção endotelial pode ser um marcador precoce da presença de aterosclerose subclínica<sup>43</sup>. Homens com DE apresentam prevalência aumentada de doença coronariana e doença vascular periférica. Em indivíduos com doença arterial coronariana, nota-se uma correlação direta entre o número de vasos coronários envolvidos e a gravidade da DE<sup>44</sup>. Tanto a disfunção endotelial como a DE se caracterizam pelo mau funcionamento de vias metabólicas responsáveis pela liberação de NO<sup>45</sup>.

Esposito e colaboradores, em um estudo controlado e randomizado, demonstraram que homens obesos com disfunção erétil que controlaram o peso e aumentaram a atividade física durante um programa orientado com dois anos de acompanhamento apresentaram melhora da sua função erétil e da resposta vasodilatadora à liberação de L-arginina, quando comparados aos controles que não se submeteram ao programa orientado de exercícios físicos. Esse estudo sugere que a relação entre DE e disfunção endotelial pode ser reversível<sup>46</sup>.

Alguns autores têm considerado a disfunção erétil de causa vascular como um sinal preditivo de doença aterosclerótica

em outros territórios vasculares. Greenstein e colaboradores<sup>47</sup> sugerem que homens com sintomas cardíacos portadores de anomalias vasculares penianas possuem risco aumentado de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. Além disso, parece haver correlação entre alterações vasculares penianas e anormalidades no teste ergométrico de indivíduos assintomáticos<sup>43</sup>. Recentemente, estudos clínicos têm demonstrado que a DE compartilha com a doença coronariana diversos fatores de risco, incluindo *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, tabagismo e alterações dos lipídios<sup>43</sup>. Esses achados sugerem que a DE pode ser um marcador clínico de doenças coronárias, vasculopatias periféricas e acidente vascular encefálico, como são a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*. Um estudo de coorte de base populacional – o “Rancho Bernardo Study” –, utilizando o questionário conhecido como índice internacional da função erétil (IIFE-5), revelou que a presença de fatores de risco, como idade, tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, estava associada ao aparecimento de DE 25 anos após a primeira avaliação<sup>44</sup>. Outro estudo demonstrou a presença de um defeito no sistema de vasodilatação arterial periférico mediado pelo NO e cGMP em pacientes portadores de DE que não foi encontrado em pacientes portadores de outras doenças cardiovasculares. Essa anormalidade não estava associada com os fatores de risco comuns às duas condições (DE e doenças vasculares), sugerindo que a disfunção erétil pode ser um marcador independente de anormalidades do sistema arterial vasodilatador<sup>45</sup>.

## Conclusão

As doenças cardíacas coronarianas e a DE compartilham fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos. Há fortes indícios de que a DE vasculogênica pode ser considerada um marcador clínico de doenças coronárias, vasculopatias periféricas e acidentes vasculares cerebrais, como são a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*. Orientações para a melhora do estilo de vida com controle desses fatores de risco podem melhorar a função endotelial e, possivelmente, reverter a disfunção erétil.

## Referências bibliográficas

01. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. **Jama**, v. 270, p. 83–90, 1993.
02. LUE, T.F. Erectile dysfunction. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 1802–1813, 2000.
03. FELDMAN, H.A.; GOLDSTEIN, I.; HATZICHRISTOU, D.G.; KRANE, R.J.; MCKINLAY, J.B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of Massachusetts Male Aging Study. **J. Urol.**, v. 151, p. 54–61, 1994.
04. MOREIRA, E.D. JR., LBO, C.F.; DIAMENT, A.; NICOLOSI, A.; GLASSER, D.B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. **Urology**, v. 61, p. 431–436, 2003.
05. BIVALACQUA, T.J.; USTA, M.F.; CHAMPION, H.C.; KADOWITZ, P.J.; HELLSTROM, W.J. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. **J. Androl.**, v. 24, p. S17–37, 2003.
06. DAIL, W.G.; BARBA, V.; LEYBA, L.; GALINDO, R. Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. **Cell. Tissue. Res.**, v. 282, p. 109–116, 1995.
07. HEDLUND, P.; ASZODI, A.; PFEIFER, A.; ALM, P.; HOFMANN, F.; AHMAD M.; FASSLER, R.; ANDERSSON, K.E. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 97, p. 2349–2354, 2000.
08. LUNDBERG, J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. **Pharmacol. Rev.**, v. 48, p. 113–178, 1996.
09. ANDERSSON, K.E. Pharmacology of penile erection. **Pharmacol. Rev.**, v. 53, p. 417–450, 2001.
10. ANDERSSON, K.E.; WAGNER, G. Physiology of penile erection. **Physiol. Rev.**, v. 75, p. 191–236, 1995.
11. KARAKI, H.; OZAKI, H.; HORI M.; MITSUI-SAITO, M.; AMANO, K.; HARADA, K.; MIYAMOTO, S.; NAKAZAWA, H.; WON, K.J.; SATO, K. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. **Pharmacol. Rev.**, v. 49, p. 157–230, 1997.
12. MCAULEY, I.W.; KIM, N.N.; MIN, K.; GOLDSTEIN, I.; TRAISS, A.M. Intracavernosal sildenafil facilitates penile erection independent of the nitric oxide pathway. **J. Androl.**, v. 22, p. 623–628, 2001.
13. SOMLYO, A.P.; SOMLYO, A.V. Signal transduction and regulation in smooth muscle. **Nature**, v. 372, p. 231–236, 1994.
14. SOMLYO, A.P.; SOMLYO, A.V. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. **J. Physiol.**, v. 522, Pt 2, p. 177–185, 2000.



15. CHITALEY, K.; WINGARD, C.J.; CLINTON WEBB, R.; BRANAM, H.; STOPPER, V.S.; LEWIS, R.W.; MILLS, T.M. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. **Nat. Med.**, v. 7, p. 119–122, 2001.
16. MILLS, T.M.; LEWIS, R.W.; WINGARD, C.J.; CHITALEY, K.; WEBB, R.C. Inhibition of tonic contraction—a novel way to approach erectile dysfunction. **J. Androl.**, v. 23, p. S5–9, 2002.
17. BECKER, A.J.; UCKERT, S.; STIEF, C.G.; TRUSS, M.C.; MACHTENS, S.; SCHELLER, F.; KNAPP, W.H.; HARTMANN, U.; JONAS, U. Possible role of bradykinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence. **Urology**, v. 57, p. 193–198, 2001.
18. CHITALEY, K.; WEBB, R.C.; MILLS, T.M. RhoA/Rho-kinase: a novel player in the regulation of penile erection. **Int. J. Impot. Res.**, v. 13, p. 67–72, 2001.
19. ESCRIG, A.; GONZALEZ-MORA, J.L.; MAS, M. Nitric oxide release in penile corpora cavernosa in a rat model of erection. **J. Physiol.**, v. 516, Pt 1, p. 261–269, 1999.
20. WU, X.; HAYSTEAD, T.A.; NAKAMOTO, R.K.; SOMLYO, A.V.; SOMLYO, A.P. Acceleration of myosin light chain dephosphorylation and relaxation of smooth muscle by telokin. Synergism with cyclic nucleotide-activated kinase. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 11362–11369, 1998.
21. BALLARD, S.A.; GINGELL, C.J.; TANG, K.; TURNER, L.A.; PRICE, M.E.; NAYLOR, A.M. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue *in vitro* and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. **J. Urol.**, v. 159, p. 2164–2171, 1998.
22. HURT, K.J.; MUSICKI, B.; PALESE, M.A.; CRONE, J.K.; BECKER, R.E.; MORIARITY, J.L.; SNYDER, S.H.; BURNETT, A.L. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, p. 4061–4066, 2002.
23. GONZALEZ-CADAVID, N.F.; BURNETT, A.L.; MAGEE, T.R.; ZELLER, C.B.; VERNET, D.; SMITH, N.; GITTER, J.; RAJFER, J. Expression of penile neuronal nitric oxide synthase variants in the rat and mouse penile nerves. **Biol. Reprod.**, v. 63, p. 704–714, 2000.
24. CARTLEDGE, J.J.; MINHAS, S.; EARDLEY, I.; MORRISON, J.F. Endothelial and neuronal-derived nitric oxide mediated relaxation of corpus cavernosum smooth muscle in a rat, *in vitro*, model of erectile function. **Int. J. Impot. Res.**, v. 12, p. 213–221, 2000.
25. MIZUSAWA, H.; HEDLUND, P.; HAKANSSON, A.; ALM, P.; ANDERSSON, K.E. Morphological and functional *in vitro* and *in vivo* characterization of the mouse *corpus cavernosum*. **Br. J. Pharmacol.**, v. 132, p. 1333–1341, 2001.
26. CANTLEY LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. **Science**, v. 296, p. 1655–1657, 2002.
27. OKAMURA, T.; AYAJIKI, K.; TODA, N. Monkey *corpus cavernosum* relaxation mediated by NO and other relaxing factor derived from nerves. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. H1075–1081, 1998.
28. KIM, Y.C.; KIM, J.H.; DAVIES, M.G.; HAGEN, P.O.; CARSON, C.C. 3RD. Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. **J. Urol.**, v. 153, p. 807–810, 1995.
29. LEE, S.W.; WANG, H.Z.; ZHAO, W.; NEY, P.; BRINK, P.R.; CHRIST, G.J. Prostaglandin E1 activates the large-conductance KCa channel in human corporal smooth muscle cells. **Int. J. Impot. Res.**, v. 11, p. 189–199, 1999.
30. FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, p. 373–376, 1980.
31. BEHRENDT, D.; GANZ, P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. **Am. J. Cardiol.**, v. 90, p. 40L–48L, 2002.
32. QUYYUMI, A.A.; DAKAK, N.; ANDREWS, N.P.; HUSAIN, S.; ARORA, S.; GILLIGAN, D.M.; PANZA, J.A.; CANNON, R.O. 3RD. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. **J. Clin. Invest.**, v. 95, p. 1747–1755, 1995.
33. GLADWIN, M.T. Deconstructing endothelial dysfunction: soluble guanylyl cyclase oxidation and the NO resistance syndrome. **J. Clin. Invest.**, v. 116, p. 2330–2332, 2006.
34. CHITALEY, K.; WEBB, R.C.; DORRANCE, A.M.; MILLS, T.M. Decreased penile erection in DOCA-salt and stroke prone-spontaneously hypertensive rats. **Int. J. Impot. Res.**, v. 13, Suppl 5, p. S16–20, 2001.
35. BURCHARDT, M.; BURCHARDT, T.; BAER, L.; KISS, A.J.; PAWAR, R.V.; SHABSIGH, A.; DE LATAILLE, A.; HAYEK, O.R.; SHABSIGH, R. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. **J. Urol.**, v. 164, p. 1188–1191, 2000.
36. DUSING, R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. **Blood Press. Suppl.**, v. 2, p. 29–34, 2003.
37. DOUMAS, M.; DOUMA, S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. **J. Clin. Hypertens. (Greenwich)**, v. 8, p. 359–364, 2006.
38. DUSING, R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. **Drugs**, p. 65, p. 773–786, 2005.
39. HALE, T.M.; OKABE, H.; HEATON, J.P.; ADAMS, M.A. Antihypertensive drugs induce structural remodeling of the penile vasculature. **J. Urol.**, v. 166, p. 739–745, 2001.
40. PAPATSORIS, A.G.; KORANTZOPOULOS, P.G. Hypertension, antihypertensive therapy, and erectile dysfunction. **Angiology**, v. 57, p. 47–52, 2006.
41. PRESCOTT, M.F.; WEBB, R.L.; REIDY, M.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor *versus* angiotensin II, AT<sub>1</sub> receptor antagonist. Effects on smooth muscle cell migration and proliferation after balloon catheter injury. **Am. J. Pathol.**, v. 139, p. 1291–1296, 1991.
42. PARK, K.; SHIN, J.W.; OH, J.K.; RYU, K.S.; KIM, S.W.; PAICK, J.S. Restoration of erectile capacity in normotensive aged rats by modulation of angiotensin receptor type 1. **J. Androl.**, v. 26, p. 123–128, 2005.
43. EATON, C.B.; LIU, Y.L.; MITTLEMAN, M.A.; MINER, M.; GLASSER, D.B.; RIMM, E.B. A retrospective study of the relation between biomarkers of atherosclerosis and erectile dysfunction in 988 men. **Int. J. Impot. Res.**, p. 17, p. 1–8, 2006.
44. FUNG, M.M.; BETTENCOURT, R.; BARRET-CONNOR, E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 43, p. 1405–1411, 2004.
45. KAISE, D.R.; BILLUPS, K.; MASON, C.; WETTERLING, R.; LUNDBERG, J.L.; BANK, A.J. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 43, p. 179–184, 2004.
46. ESPOSITO, K.; GIUGLIANO, F.; DI PALO, C.; GIUGLIANO, G.; MARFELLA, R.; D'ANDRÉA, F.; D'ARMIENTO, M.; GIUGLIANO, D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, p. 2978–2984, 2004.
47. GREENSTEIN, A.; CHEN, J.; MILLER, H.; MATZKIN, H.; VILLA, Y.; BRAF, Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? **Int. J. Impot. Res.**, v. 9 p. 123–126, 1997.



## ASO CLÍNICO

### Comentários:

#### Cibele Isaac Saad Rodrigues\*

Professora Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC-SP, Mestre e Doutora em Nefrologia pela UNIFESP, Diretora Geral do CCMB da PUC-SP

#### Ronaldo D'Avila

Professor Assistente-Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC-SP, Mestre e Doutor pela UNIFESP

#### Enio Marcio Maia Guerra

Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC-SP

#### Ricardo Augusto de Miranda Cadaval

Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC-SP, Mestre e Doutor pela UNIFESP

#### Fernando Antonio Almeida

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC-SP, Doutor em Nefrologia pela UNIFESP

#### \*Endereço para correspondência:

Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC-SP  
Praça Dr. José Ermírio de Moraes, 290  
18030-230 – Sorocaba – SP  
E-mail: dirgeralccmb@puccsp.br

Financiado pela Comissão de Ensino e Pesquisa da PUC-SP e CNPq.  
Recebido em 29/09/2006.  
Aceito em 07/12/2006.

# Hipertensão resistente em paciente com rim hipotrófico

## Resistant hypertension in a patient with hypotrophic kidney

### Resumo

Apresentamos um caso de hipertensão arterial primária, estágio 3, em paciente de 49 anos, portadora de Síndrome Metabólica, com lesão em órgãos-alvo. Observam-se, na história clínica, inúmeros fatores de risco para resistência à medicação anti-hipertensiva. Os exames realizados mostraram o rim direito diminuído, cuja relação causal poderia ser atribuída à hipertensão de origem renovascular, o que não se comprovou após exaustiva e necessária investigação diagnóstica.

### Abstract

We presented a case of primary hypertension, stage 3, in a 49 years old patient, with Metabolic Syndrome and target organ damage. In her clinical history we observed many risk factors which could contribute to anti-hypertensive medication resistance. The subsequent investigation showed a diminished right kidney, suggesting the presence of renovascular hypertension, therefore it could not be ascertained following the necessary and exhaustive diagnosis investigation.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial resistente, síndrome metabólica, hipertensão secundária.

**Key words:** resistant hypertension, metabolic syndrome, secondary hypertension.

### Identificação

M.H.J.R., 49 anos, sexo feminino, casada, cozinheira, católica, natural e procedente de Tapiraí (SP).

#### Queixa principal

Internada pelo médico do ambulatório para controle da pressão arterial (PA).

#### Dados da história obtidos na internação

A paciente faz acompanhamento no Conjunto Hospitalar de Sorocaba, no Ambulatório de Hipertensão Arterial da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, da PUC-SP, há um ano e meio.

Sabia ser portadora de hipertensão arterial sistêmica (HA) havia três anos, descoberta após buscar atendimento

médico devido a cefaléia occipital frequente, de forte intensidade, que pouco diminuía com analgésicos. Além disso, queixava-se de lombalgia direita, que melhorava com o decúbito lateral na mesma posição e o uso de antiinflamatório não-esteroidal (AINE). Na ocasião do diagnóstico de HA realizou exame ultra-sonográfico, que revelou atrofia renal direita. Referia seguir corretamente as orientações de adequação a estilo de vida mais saudável e de terapêutica farmacológica, mas sem obter sucesso, necessitando ficar várias vezes em observação no pronto-socorro, sempre porque sua PA estava muito alta. A presente internação foi indicada na tentativa de promover controle pressórico e verificação da adesão ao tratamento, pois sua PA sentada estava 240/152 mmHg.

Atualmente apresenta queixas de edema vespertino dos membros inferiores e muito calor.





Medicação em uso: Propranolol 240 mg/dia, Metildopa 1,0 g/dia, Captopril 150 mg/dia, Nifedipina 60 mg/dia, Furosemida 80 mg/dia e Hidralazina 100 mg/dia. Negava o uso de outros fármacos que pudessem interferir com o controle pressórico, exceto AINE para lombalgia.

#### Antecedentes pessoais

Seis gestações sem problemas relacionados à HA, com um parto cesária. Colectomia há um ano por colelitíase. Sintomas recentes compatíveis com Climatério.

#### Fatores de risco cardiovascular

Soube ser diabética há um ano, em exame de rotina, controlada com dieta hipocalórica. Referia ser sedentária e negava tabagismo ou etilismo. Obesidade há 20 anos. História familiar positiva de HA, diabetes melito (DM) e cardiopatia (mãe e irmãs).

#### Lesões em órgãos-alvo

- Precordialgia atípica, em queimação, acompanhada de taquicardia, quando fica muito hipertensa.
- Não refere alterações urinárias macroscópicas ou no ritmo da diurese.

#### Exame físico

- Paciente brevínea; regular estado geral; orientada; mucosas coradas; hidratada; eupnéica e afebril. Tireóide normal à palpação.
- Aparelho cardiovascular: pulsos periféricos e carotídeos palpáveis e simétricos bilateralmente. Ictus palpável no 5º EICE, na LHCE, duas polpas digitais. Coração rítmico, a dois tempos, hiperfonese de 2ª bulha nos focos aórtico e mitral, sem sopros. Ausência de estase jugular pulsátil.
- Pressão arterial aferida na posição sentada, com manguito apropriado:
  - PA = 194/120 mmHg em membro superior D – FC = 72 bpm;
  - PA = 196/122 mmHg em membro superior E – FC = 72 bpm;
  - PA = 188/116 mmHg ortostática – FC = 76 bpm.
- Peso = 83 kg; Altura = 1,55 m; IMC = 34,5 kg/m<sup>2</sup>; Cintura = 116 cm; Quadril = 120 cm; Relação Cintura/Quadril (C/Q) = 0,97

- Aparelho respiratório: pulmões sem alteração na ausculta.
- Abdome: flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias, sem sopros, com cicatrizes cirúrgicas em hipocôndrio direito e região suprapúbica.
- Exame neurológico: normal.
- Membros inferiores: leve edema pré-tibial, mole, frio, depressível. Presença de varizes bilateralmente.
- Fundoscopia: KW 2.

#### Exames laboratoriais bioquímicos, hormonais e de imagem (1ª internação)

- Uréia = 34 mg/dL,
- Creatinina = 0,9 mg/dL,
- Potássio = 3,8 mEq/L,
- Glicemia = 114 mg/dL,
- HbA<sub>1c</sub> = 8%,
- Htc = 38%,
- Hb = 12,6 g/dL,
- Colesterol total = 199 mg/dL,
- HDL-colesterol = 54 mg/dL,
- LDL-colesterol = 113 mg/dL,
- VLDL-colesterol = 32 mg/dL,
- Triglicérides = 161 mg/dL,
- Ácido úrico = 5,8 mg/dL,
- “Clearance” de creatinina calculado (Cockcroft-Gault) = 99 mL/min,
- Proteinúria 24h = 130 mg/24h,
- Microalbuminúria = 36 µg/min,
- Exame de urina: pH = 5,5; densidade = 1,020; sedimento normal; proteínas ausentes; glicosúria +,
- TSH = 2,0 µUI/mL,
- Aldosterona urinária = 6,9 µg/24h (volume = 1.200 mL, normal – 3,0 a 15 µg/24h).

Eletrocardiograma: ritmo sinusal, FC = 72 bpm, alterações da repolarização ventricular.

Ecocardiograma: sinais de hipertrofia concêntrica ventricular esquerda e disfunção diastólica, com septo IV = 12 mm e parede posterior = 12 mm. Fração de ejeção = 73%. Leve refluxo mitral.

Monitorização Ambulatorial da PA (MAPA): ausência de descenso durante o sono e média de PA 24h = 157 x 103 mmHg.

Ultra-som renal e de vias urinárias: rim direito de dimensões diminuídas, medindo 8,7 x 4,8 x 3,6 cm; espessura do córtex = 1,3 cm, contornos irregulares. Rim esquerdo medindo 11,7 x 6,3 x 4,9 cm; espessura do córtex = 1,9 cm, com contornos regulares. Doppler renal com velocimetria diminuída em artéria renal D e com pobre vascularização do parênquima renal. VPS = 30 cm/s e VPD = 11 cm/s. Velocimetria discretamente aumentada em artéria renal E com VSP = 186 cm/s e VPD = 62 cm/s.

Cintilografia renal (figura 1): função glomerular global deprimida em grau moderado no rim direito e conservada no rim esquerdo. Aspecto cintilográfico do rim D atrofico. Ambos os rins com resposta satisfatória à administração de diurético. Baixa probabilidade de HA de origem renovascular.

- Perfusão: rim D = 27% e rim E = 73%.
- “Clearance”: rim D = 32% e rim E = 68%.

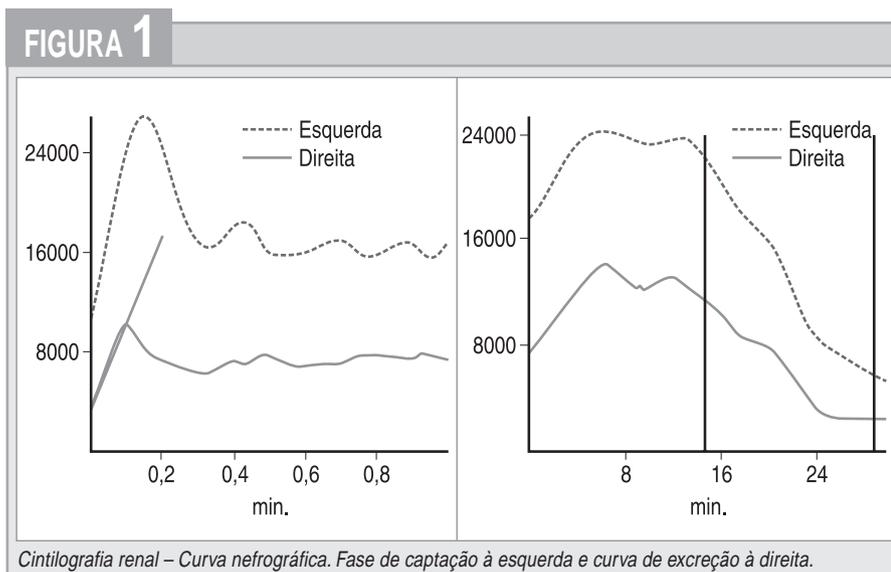
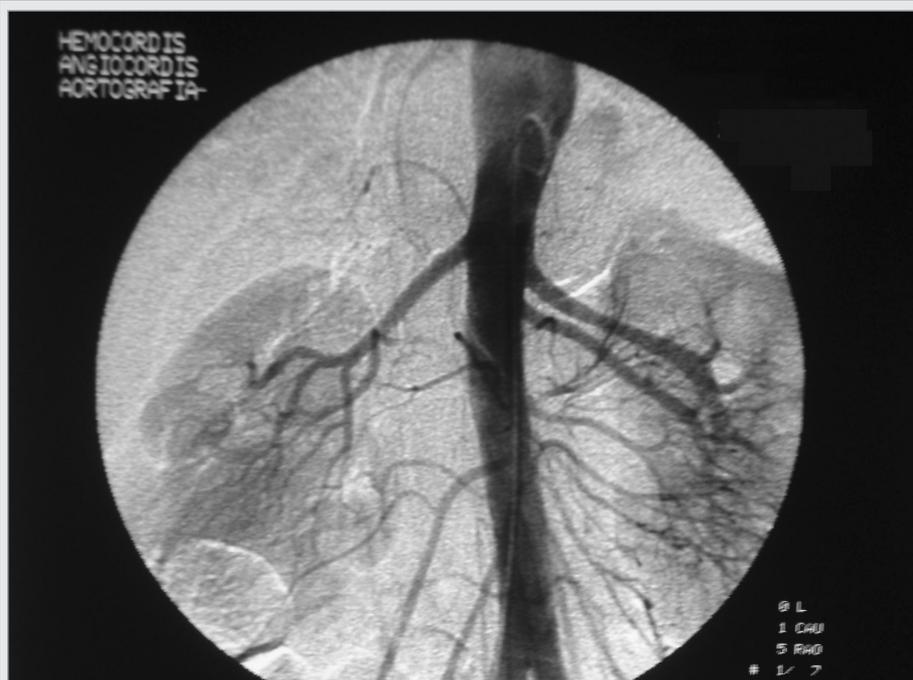




FIGURA 2



Aortografia e arteriografia renal bilateral.

Aortografia e arteriografia renal bilateral (figuras 2 e 3): artérias renais normais, perfusão renal simultânea bilateralmente e sem sinais de isquemia em ramos intra-renais.

Diante dos achados da arteriografia, optamos por realizar, em outro momento, a coleta de renina em veias renais e veia cava abaixo e acima das renais para descartar qualquer possibilidade de produção anômala de renina pelo rim hipotrófico. Os resultados encontrados foram:

- Renina plasmática em repouso = 59,03 ng/mL/h,
- Renina plasmática em veia renal D = 72,89 ng/mL/h,
- Renina plasmática em veia renal E = 59,45 ng/mL/h,
- Renina em veia cava, abaixo das veias renais = 57,35 ng/mL/h.

## Discussão

Trata-se de paciente com diagnóstico inicial de hipertensão arterial estágio 3, resistente à múltipla terapia anti-hipertensiva, com classificação de risco muito alto, segundo as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>1</sup>. Isso significa que ela tem PA superior a 180/110 mmHg, presença de fatores de risco, lesões em órgãos-alvos e diabetes melito. O diagnóstico etiológico de HA primária só foi realizado após a conclusão dos exames apresentados, assim como pela verificação de controle pressórico satisfatório nas três internações na enfermaria de Nefrologia. A simples prescrição dos medicamentos que estava “tomando” ambulatorialmente controlava sua PA para valores inferiores a 130/80 mmHg, considerada a meta pressórica recomendada para essa paciente<sup>1</sup>. Possivelmente, a maioria de suas internações deveu-se a descontrole pressórico e não a urgência hipertensiva, cuja definição prevê elevação rápida e inapropriada, inten-

sa e sintomática da PA, com risco de deterioração dos órgãos-alvo, podendo haver risco de morte imediato ou potencial<sup>2</sup>. Nossa paciente, ao contrário, parece se adequar melhor ao diagnóstico de HA refratária ou resistente, que é definida por PA superior a 140/90 mmHg em pacientes com idade inferior a 60 anos e acima de 160/90 mmHg nos idosos, na vigência de mudanças no estilo de vida e tratamento farmacológico comprovado, com três ou mais classes de medicações anti-hipertensivas, sendo uma delas representada por um diurético, administradas em doses adequadas<sup>3,4,5</sup>.

As principais causas de HA refratária estão listadas no Quadro 1<sup>6</sup>. A maioria dos clínicos experientes concorda com os possíveis fatores etiológicos atribuídos à resistência ao tratamento anti-hipertensivo. Diferentemente, o conceito e especialmente os dados de prevalência variam consideravelmente.

Considerando essas diferentes etiologias, observamos que a paciente M. H. J. R. apresentava vários fatores predisponentes à resistência ao tratamento: fal-





FIGURA 3



Arteriografia seletiva de artéria renal direita.

ta de adesão, obesidade, diabetes melito, sedentarismo, uso de AINE, além de importante história familiar de HA e doença cardiovascular. Obviamente, há elementos suficientes para o diagnóstico de Síndrome Metabólica<sup>7</sup>.

No entanto, são especialmente os pacientes com características semelhantes à do caso em questão, que são referenciados a centros terciários especializados, nos quais se deve investigar a possibilidade de doenças causadoras de HA secundária<sup>6</sup>.

Afastada a possibilidade de hipertensão renal, que é a principal etiologia de HA secundária, a segunda causa mais freqüente é a hipertensão renovascular por estenose de artéria renal. A angiografia ainda se constitui no padrão ouro para diagnóstico, mas uma história clínica cuidadosa e procedimentos menos invasivos devem sempre precedê-la.

Em nossa paciente, o ultra-som com doppler mostrava diferença importante entre o tamanho dos rins D e E, além de hipofluxo na artéria renal D e hiperfluxo

## QUADRO 1

### CAUSAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRATÁRIA

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Pseudo-refratariedade<ul style="list-style-type: none"><li>• HA do avental branco</li><li>• Pseudo-hipertensão</li><li>• Mensuração inadequada da PA</li></ul></li><li>■ Falta de adesão ao tratamento</li><li>■ Prescrição inadequada dos anti-hipertensivos</li><li>■ Interação medicamentosa (AINE, anticoncepcionais, corticóides, etc.)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Presença de comorbidades e fatores de risco<ul style="list-style-type: none"><li>• Obesidade/resistência insulínica</li><li>• Abuso de álcool</li><li>• Fumo</li><li>• Apnéia do sono</li><li>• Hipervolemia por dieta hipersódica ou por insuficiência renal</li></ul></li><li>■ Hipertensão arterial secundária</li></ul> |
|--|---|

na artéria renal E (VPS = 180 cm/s). Por essa razão houve a necessidade de se afastar a hipótese de hipertensão renovascular. Esse é um exame que apresenta altas sensibilidade e especificidade, embora

tenha limitações associadas ao próprio operador e à obesidade ou interposição gasosa. Permite avaliar a velocidade de fluxo na artéria estenosada (velocidade de pico sistólico – VPS).





Para completar essa investigação diagnóstica realizou-se cintilografia renal com DTPA. Esse exame permite analisar a capacidade de captação de cada rim separadamente, sendo que a captação fracional costuma ser de 35% em rins com estenose significativa. Na paciente em questão, a perfusão do rim D foi de 27% e o “clearance” de 32%. A cintilografia é considerada um teste de seleção, com valores preditivos positivo e negativo altos. A curva nefrográfica auxilia na análise da viabilidade do rim estenótico e a utilização de captopril durante a execução desta prova funcional potencializa as alterações, quando presentes.

Finalmente, em posse do resultado da arteriografia foi possível afastar obstrução da artéria renal direita, mas não o fato desse rim poder contribuir para a dificuldade de manejo terapêutico, por ser produtor de renina.

Esta foi a razão da indicação de dosagem de renina em veias renais, que mostrou valores altos, porém sem lateralização. Considere-se que a paciente estava em uso de captopril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, na ocasião da realização deste exame e que esse método de avaliação apresenta diversas limitações, que vão desde a coleta do sangue à escolha do ensaio e interpretação dos resultados.

Outras causas de hipertensão arterial secundária foram descartadas pela clínica associada aos exames solicitados. Embora não tivéssemos dúvidas sobre os níveis tensionais, que sempre se mantiveram elevados durante o acompanhamento ambulatorial, realizamos a MAPA para afastar a presença de hipertensão do avental branco<sup>8</sup>, conforme preconizado na III Diretriz para o Uso da MAPA<sup>9</sup>.

Ressaltamos que a paciente, como esperado, era portadora de lesões em órgãos-alvo, a saber: hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica ao ecocardiograma, retinopatia hipertensiva à fundoscopia e microalbuminúria.

Em conclusão, trata-se de um caso de hipertensão arterial primária e síndrome metabólica, com inúmeros fatores de resistência ao tratamento anti-hipertensivo e que, por apresentar um rim reduzido de tamanho, nos impulsionou à pesquisa exaustiva de hipertensão renovascular. Essa análise é extremamente dispendiosa, mas necessária quando se vislumbra a possibilidade de reversibilidade do processo hipertensivo em pacientes com critérios de maior probabilidade para investigação de etiologia curável da hipertensão arterial<sup>10</sup>.

## Referências bibliográficas

1. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Disponível em <http://www.consenso.med.br>.
2. Encontro Multicêntrico sobre Crises Hipertensivas: Relatório e Recomendações. **Hipertensão**, v. 4, n. 1, p. 23–41, 2001.
3. CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L. JR. JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T. JR.; ROCELLA, E.J.; AND NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. **JAMA**, v. 289, p. 2560–2572, 2003.
4. HAJJAR, I.; KOTCHEN, T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. **JAMA**, v. 290, n. 2, p. 199–206, 2003.
5. VIDT, D.G. Resistant hypertension. In: Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney. Oparil S, Weber MA (Ed). Philadelphia, WB Saunders Company; 2000. p. 564–572.
6. RODRIGUES, C.I.S. Hipertensão refratária: uma visão global. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 11, p. 4, 218–222, 2004.
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3143–3421, 2002.
8. PIERIN, A.M.G.; MION, D. JR. A medida da Pressão Arterial: A Hipertensão e o Efeito do Avental Branco. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 1, p. 39–43, 2000.
9. III Diretrizes para o uso da MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. **Hipertensão**, v. 4, n. 1, p. 6–15, 2001.
10. SAFIAN, R.D.; TEXTOR, S.C. Renal-Artery Stenosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 6, p. 431–442, 2001.



# EPIDEMIOLOGIA

## Betabloqueadores como fármacos de primeira linha no manejo de HAS: esclarecendo a controvérsia

Betablockers as first line agents in the management of hypertension: settling the controversy

### Autor:

**Flávio D. Fuchs**

*Chefe do Serviço de Cardiologia,  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

**Palavras-chave:** betabloqueadores, primeira escolha, hipertensão arterial.

**Key words:** betablockers, first choice, hypertension.

### Resumo

*Betabloqueadores são fundamentais para o manejo de diversas afecções cardiovasculares, mas seu uso como primeira escolha em pacientes idosos com hipertensão arterial é questionável. Nos primeiros e clássicos ensaios clínicos comparativos entre anti-hipertensivos, os betabloqueadores se mostraram inferiores a diuréticos em baixas doses para prevenir doença arterial coronariana em pacientes idosos. Em estudos mais recentes também tiveram menor eficácia em pacientes idosos do que terapias baseadas em losartana ou anlodipino. Assim, parece prudente reservá-los como opção para primeira escolha em pacientes jovens ou como segunda escolha independentemente de idade, até que ensaios clínicos comparativos entre as segundas opções sejam publicados.*

### Abstract

*Betablockers are the cornerstone therapy for multiple cardiovascular diseases, but its use as first choice in elderly patients with hypertension is not recommended anymore. In the first and classical clinical trials, they were less effective than diuretics to prevent coronary heart disease in elderly patients. In recent trials, they were less effective than losartan and amlodipine based therapies in the elderly. Therefore, they can be a potential first choice in patients younger than 50 years of age, and as second choice independently of age, until clinical trials comparing the efficacy of the second option are published.*

Betabloqueadores têm longa história de sucesso no manejo de afecções cardiovasculares, incluindo o manejo sintomático da angina de peito, o controle de arritmias associadas à ansiedade, a prevenção secundária de cardiopatia isquêmica e a redução da mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. Seu principal uso, no entanto, decorrente da frequência de pacientes acometidos, foi sempre hipertensão arterial. Com relativa boa tolerabilidade, substituíram antigos antagonistas do sistema simpático, como guanetidina e reserpina, no manejo da HAS nas décadas de 60 e 70 do século passado.

### Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – sala 2.060  
90035-903 – Porto Alegre – RS  
Telefax: (51) 2101-8420 – E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

*Financiado pelo CNPq, FAPERGS.  
Recebido em 29/09/2006. Aceito em 07/12/2006.*



Foram os fármacos testados em muitos ensaios clínicos de anti-hipertensivos em que se demonstrou a superioridade do tratamento sobre placebo na prevenção de eventos cardiovasculares. Nesses estudos foram comumente associados a diuréticos tiazídicos quando da ausência de resposta a estes isoladamente, mas em alguns estudos foram também empregados como a primeira opção.

A despeito de ainda permanecerem como opções de primeira linha em diretrizes internacionais, a indicação de betabloqueadores como primeira linha anti-hipertensiva têm sido objeto de intensa controvérsia em anos recentes. Aqui há um primeiro ponto a esclarecer nessa controvérsia, que corresponde ao fato de se falar em sua menor eficácia somente nos anos recentes, desconhecendo-se já ser fato sobejamente conhecido, em pacientes idosos, no ano de 1992. Nesse ano foram publicados os resultados do *Medical Research Council Trial* com pacientes idosos, o único entre os estudos mais antigos a comparar, de forma aleatória e duplo-cega, diurético e betabloqueador, em separado, com placebo<sup>1</sup>. Esse estudo, com adequado poder estatístico e cuidado metodológico, incluindo exclusivamente pacientes idosos com hipertensão diastólica como critério de ingresso, demonstrou que atenolol, o betabloqueador utilizado, não foi superior a placebo na prevenção de diversos desfechos cardiovasculares (tabela 1).

**TABELA 1**

**COMPARAÇÃO ENTRE DIURÉTICOS, ATENOLOL E PLACEBO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES IDOSOS<sup>1</sup>**

Evento	Diurético*	Atenolol	Placebo
AVE	7,3	9,0	10,8
DAC	7,7	12,8	12,7
Evento CV	17,4	24,6	25,6
Mortalidade Total	21,3	26,4	24,7

Adaptado de MRC Working Party.

\* Hidroclorotiazida mais amilorida

Já no ano de 1998 afirmávamos, em livro-texto: “A interpretação possível desses resultados aponta para a exclusão de atenolol do manejo de hipertensos idosos”<sup>2</sup>. Em análise dos estudos mais antigos, separando grupos pelo fármaco inicialmente empregado como primeira linha, Psaty e associados demonstraram que somente diuréticos em baixas doses tinham sido capazes de prevenir igualmente eventos cerebrovasculares e cardíacos, sendo betabloqueadores inefetivos para a prevenção de AVE (figura 1)<sup>3</sup>. A idéia de que diuréticos teriam que ser usados em doses menores consolidou-se, mas a restrição a betabloqueadores como primeira opção foi praticamente ignorada.

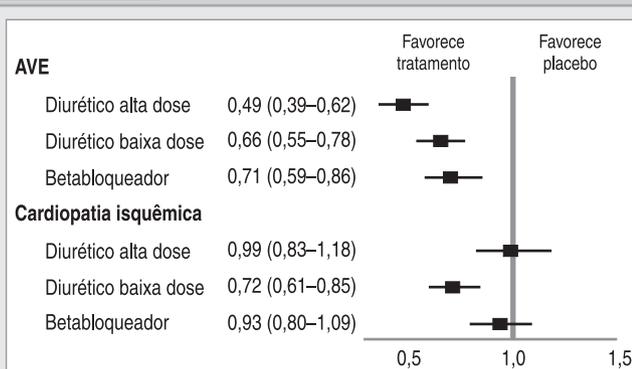
Pesquisadores e especialistas ao redor do mundo não poderiam ter desconhecido esses resultados, mas razões insondáveis os levaram a agrupar diuréticos e betabloqueadores

como fármacos de comparação com novos anti-hipertensivos em estudos posteriores aos anteriormente referidos. O desenho geral de muitos desses estudos correspondia à comparação, em estudos com *PROBE design*, de fármacos novos com fármacos antigos, escolhidos pelos prescritores entre diuréticos e betabloqueadores. O *PROBE design* prevê a avaliação cega de desfechos, mas é, na prática, estudo aberto, em que pacientes e prescritores sabem qual o fármaco indicado. Como tal, é estudo de menor qualidade e muito sujeito a vieses. Além disso, os fármacos predominantemente empregados no grupo antigo foram os betabloqueadores. Apesar disso, não houve vantagem de captopril no estudo CAPP<sup>4</sup>, inibidor da ECA ou antagonista do cálcio no STOP-2<sup>5</sup>, e diltiazem no estudo NORDIL<sup>6</sup> sobre o tratamento antigo. Nessa época, já chamávamos atenção sobre a inadequação de empregar betabloqueador como fármaco de controle, pois esses estudos incluíam muitos pacientes idosos<sup>7</sup>.

Metanálise incorreu no mesmo defeito<sup>8</sup>, pois agrupou inadequadamente betabloqueadores com diuréticos como grupo de comparação, como também tivemos oportunidade de apontar<sup>9</sup>. Já com todo esse conhecimento consolidado, realizou-se estudo que tem sido carro-chefe da propaganda de antagonistas de receptores da angiotensina, o *LIFE study*<sup>10</sup>. A menor eficácia de betabloqueadores na prevenção de desfechos cerebrovasculares em pacientes idosos observada neste estudo já tinha sido demonstrado na análise de Psaty e Furberg vários anos antes, assim como no *MRC trial* com pacientes idosos, situação que reafirmamos em carta ao periódico e em artigos independentes<sup>11-14</sup>.

Apesar deste claro panorama de tendenciosidade, novo estudo comparativo com betabloqueadores, especificamente atenolol, foi planejado e executado, o *ASCOT trial*<sup>15</sup>. Divulga-se a idéia de que se tratou de um estudo comparativo entre a associação de perindopril e anlodipino com a associação de diurético e betabloqueador. De fato, tratou-se de estudo que se iniciou com a comparação de anlodipino com atenolol. Se no terceiro mês a pressão não estivesse controlada, dobrava-se a dose dos medicamentos. Somente no sexto mês adicionava-se perindopril a anlodipino ou diurético (bendroflumetiazida) a atenolol. Os pacientes eram idosos e, sendo atenolol

**FIGURA 1**



Adaptado de Psaty, BM et al.

equivalente a placebo nesta faixa etária, comparou-se de fato um fármaco com dois. A diferença média de pressão arterial no terceiro mês era de 5,9/2,4 mmHg em favor de anlodipino, razão sobejamente suficiente para explicar a superioridade de anlodipino. Muitos pacientes permaneceram exclusivamente com atenolol ou anlodipino. Em carta ao periódico destacamos que novamente se testava comparação errada<sup>16</sup>, mas agora afirmando que não se errava a despeito das evidências anteriores, mas exatamente por causa das evidências anteriores.

O estudo ALLHAT, desenhado ainda na década passada, foi o único grande estudo a reconhecer a ineficácia de betabloqueadores como primeira opção, não os incluindo como fármaco comparativo com novas opções<sup>17</sup>. Outras diferenças acentuadas em favor desse estudo foram seu grande tamanho (qualquer grupo comparativo era maior do que o total de outros estudos) e o real desenho randomizado e duplo-

cego. A superioridade de clortalidona sobre lisinopril e anlodipino ficou evidente para diversos desfechos, incluindo até a prevenção de doença renal terminal em pacientes com diabetes e filtração glomerular entre 60 e 90 ml/minuto na linha de base<sup>18</sup>.

A par de inúmeros artigos de posição, recentes metanálises confirmaram a menor eficácia de betabloqueadores<sup>19,20</sup>, particularmente em idosos<sup>20</sup>.

Em face do exposto, delimita-se claramente que betabloqueadores, particularmente atenolol, não devem se constituir em primeira opção anti-hipertensiva em pacientes idosos. Não há limitação em seu emprego isoladamente em pacientes com menos de 50 anos, como primeira linha. Sua utilidade como segunda opção, comparativamente a outras em pacientes que não tiverem sua pressão arterial controlada com baixas doses de diuréticos, deve ser avaliada em grande ensaio clínico em planejamento nos Estados Unidos<sup>21,22</sup>.

## Referências bibliográficas

1. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults. *Br. Med. J.*, v. 304, p.405–412, 1992.
2. FUCHS, F.D. Anti-hipertensivos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. (Ed). *Farmacologia Clínica*. 2a. ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1998. p. 431–443.
3. PSATY, B.M.; SMITH, N.L.; SISCOVICK, D.S.; KOEPESELL, T.D.; WEISS, N.S.; HECKBERT, S.R.; LEMAITRE, R.N.; WAGNER, E.H.; FURBERG, C.D. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA*, v. 277, n. 9, p. 739–745, 1997.
4. HANSSON, L.; LINDHOLM, L.H.; NISKANEN, L.; LANKE, J.; HEDNER, T.; NIKLASON, A.; LUOMANMAKI, K.; DAHLOF, B.; DE FAIRE, U.; MORLIN, C.; KARLBERG, B.E.; WESTER, P.O.; BJORCK, J.E. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet*, v. 353, n. 9153, p. 611–616, 1999.
5. HANSSON, L.; LINDHOLM, L.H.; EKBOM, T.; DAHLOF, B.; LANKE, J.; WESTER, P.O.; HEDNER, T.; DE FAIRE, U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, v. 354, n. 9192, p. 1751–1756.
6. HANSSON, L.; HEDNER, T.; LUND-JOHANSEN, P.; KJELDSSEN, S.E.; LINDHOLM, L.H.; SYVERTSEN, J.O.; LANKE, J.; DE FAIRE, U.; DAHLOF, B.; KARLBERG, B.E. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, v. 356, n. 9227, p. 359–365.
7. FUCHS, F.D. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? *Lancet*, v. 355, n. 9204, p. 651.
8. TURNBULL, F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, v. 362, n. 9395, p. 1527–1535, 2003.
9. FUCHS, F.D. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiac events. *Lancet*, v. 363, n. 9405, p. 332.
10. LINDHOLM, L.H.; IBSEN, H.; DAHLOF, B.; DEVEREUX, R.B.; BEEVERS, G.; DE FAIRE, U.; FYHRQUIST, F.; JULIUS, S.; KJELDSSEN, S.E.; KRISTIANSSON, K.; LEDERALLE-PEDERSEN, O.; NIEMINEN, M.S.; OMKV, P.; OPARIL, S.; WEDEL, H.; AURUP, P.; EDELMAN, J.; SNAPINN, S.; LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, v. 359, n. 9311, p. 1004–1010.
11. FUCHS, F.D. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study [Letter]. *Lancet*, v. 359, n. 9324, p. 2203, 2002.
12. FUCHS, F.D. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.*, v. 2, n. 5, p. 244–248, 2001.
13. FUCHS, F.D. Common blood pressure treatments lower the risk of major cardiovascular events. *Evidence Based Healthcare*, v. 8, n. 3, p. 153–155, 2004.
14. FUCHS, F.D. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, v. 1, n. 1, p. 35–41, 2003.
15. DAHLOF, B.; SEVER, P.S.; POULTER, N.R.; WEDEL, H.; BEEVERS, D.G.; CAULFIELD, M.; COLLINS, R.; KJELDSSEN, S.E.; KRISTIANSSON, A.; MCINNES, G.T.; MEHLSSEN, J.; NIEMINEN, M.; O'BRIEN, E.; OSTERGREN, J.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, v. 366, n. 9498, p. 895–906, 2005.
16. FUCHS, F.D.; GUS, M.; RIBEIRO, J.P. ASCOT-BPLA. *Lancet*, v. 367, n. 9506, p. 205.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*, v. 288, n. 23, p. 2981–2997, 2002.
18. RAHMAN, M.; PRESSEL, S.; DAVIS, B.R.; NWACHUKU, C.; WRIGHT, J.T. JR.; WHELTON, P.K.; BARZILAY, J.; BATUMAN, V.; ECKFELDT, J.H.; FARBER, M.; HENRIQUEZ, M.; KOPYT, N.; LOUIS, G.T.; SAKLAYEN, M.; STANFORD, C.; WALWORTH, C.; WARD, H.; WIEGMANN T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs. a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch. Intern. Med.*, v. 165, n. 8, p. 936–946, 2005.
19. LINDHOLM, L.H.; CARLBERG, B.; SAMUELSSON, O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, v. 366, n. 9496, p. 1545–1553, 2005.
20. KHAN, N.; MCALISTER, F.A. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*, v. 174, n. 12, p. 1737–1742, 2006.
21. The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment Trials. Major clinical trials of hypertension: what should be done next? *Hypertension*, v. 46, n. 1, p. 1–6.
22. FUCHS, F.D. What is next when the first blood pressure-lowering drug is not sufficient? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2006; in press.



# AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

## A medida da pressão arterial e a técnica oscilométrica: atualidades e perspectivas

Blood pressure measurements and oscillometric method: news and perspective

### Autor:

**Fernando Menezes Campello de Souza**  
Professor Titular, Departamento de Eletrônica e Sistemas – Centro de Tecnologia e Geociências – Escola de Engenharia de Pernambuco – Universidade Federal de Pernambuco

**Palavras-chave:** pressão arterial, medida, sistema cardiovascular, parâmetros.

**Key words:** blood pressure, measure, cardiovascular system, parameters.

### Resumo

*Comentam-se alguns aspectos da medida da pressão arterial, incluindo uma explicação sobre o método oscilométrico, procurando mostrar, numa visão crítica, a importância de se ir além da pressão arterial como elemento de apoio às decisões em Cardiologia, trabalhando-se com os parâmetros do sistema cardiovascular.*

### Abstract

*Some aspects of blood pressure measurement are commented, including an explanation of the oscillometric method, trying to show, in a critic way, the importance of going beyond arterial blood pressure as an element for decision support in cardiology, and working with the parameters of the cardiovascular system.*

### Introdução

Em todo exame médico mede-se, ou se deveria medir, a pressão arterial (PA). No curso de praticamente todas as doenças, a PA também é medida. Este ato de medir a PA já se tornou corriqueiro há muito tempo; há cerca de um século. Foi o médico, fisiologista e inventor francês Etienne Jules Marey, que teve a idéia de usar a contrapressão para medir, de forma não-invasiva, a pressão arterial em humanos<sup>1,2</sup>.

Marey contribuiu sobremaneira para a análise e a síntese do movimento. O seu primeiro trabalho importante foi em colaboração com um veterinário francês chamado Jean Baptiste Auguste Chauveau. Em 1861, juntos, eles elucidaram a natureza do batimento apical. Era controverso, naquela época, se o visível e palpável impulso apical era devido ao preenchimento ventricular ao final da diástole ou devido a contração sistólica. Registrando simultaneamente o movimento do batimento apical e as pressões no átrio direito e ventrículo direito de um cavalo acordado, usando balões elásticos ligados a cateteres como transdutores de movimento e pressão, eles resolveram a questão. O acesso às câmaras do lado direito do coração ocorre pela veia jugular externa. Cada movimento ou variação de pressão gerava uma pulsação dentro dos cateteres cheios de

### Endereço para correspondência:

Departamento de Eletrônica e Sistemas.  
Rua Neto de Mendonça, 121, Apto. 2301 – Tamarineira  
52.050-100 – Recife – PE  
Tel.: (81) 3269-4448  
E-mail: fmcs@hotmail.com.br

*Financiado pela Vade Mecum Ltda.  
Recebido em 29/09/2006. Aceito em 07/12/2006.*





ar e era, por sua vez, transmitido ao tambor rotativo do quimógrafo<sup>1,3</sup>. O que eles verificaram foi que o impulso apical era causado por uma forte contração ventricular prévia, antecipada. Esse achado (note-se que ele foi precedido de uma hipótese!) foi aclamado por um comitê especialmente designado da Academia Francesa de Ciências em 1862, e permanece um marco, sendo considerado o primeiro registro gráfico de eventos intracardíacos.

Eles estudaram também, nos dois anos seguintes, as formas de onda do ventrículo esquerdo, usando o acesso retrógrado ao mesmo a partir da artéria carótida, caracterizando várias fases do ciclo cardíaco, inclusive a que é conhecida hoje como contração isovolumétrica do ventrículo esquerdo. Os métodos usados estão detalhados no livro de Marey de 1863<sup>4</sup>.

Marey fez os primeiros experimentos para a medida indireta da pressão arterial. É preciso estar atento ao fato de que todas as medidas são indiretas. É logicamente impossível ser de outro jeito, pois sempre se faz uma transdução de um conceito para o outro. O que se quer dizer aqui com medida indireta da pressão arterial é a medida não-invasiva da pressão arterial. Marey<sup>1</sup> fazia com que a mão e o pulso do seu assistente ficassem dentro de um vaso de vidro cheio de água, selado ao redor do pulso, e conectado por uma mangueira a um quimógrafo (um tambor rotativo com superfície esfumada, “queimada”, enegrecida, carbonada; um “osciloscópio” primitivo), desenvolvido 12 anos antes por Ludwig (1847)<sup>3</sup> para estudar as formas de onda e a transmissão de pulsos (Ludwig é considerado o pai dos registros gráficos em fisiologia cardiovascular). Marey adotou o termo *esfigmógrafo* para o seu dispositivo (*esfigmos* é uma palavra grega que significa pulso). A pressão no vaso era registrada pelo quimógrafo. A pressão da água era aumentada incrementalmente e registros eram feitos em cada nível de contrapressão.

Para cada nível de contrapressão tinha-se então um registro das oscilações. Traçava-se depois um gráfico mostrando a amplitude das oscilações no “manguito” *versus* a contrapressão. Marey notou que, acima de uma contrapressão crítica, a mão embranquecia, pois a contrapressão excedia a pressão sistólica nas artérias da mão e todo o sangue era retirado dela.

O experimento produziu muita informação. Verificou-se que a menor contrapressão necessária para o embranquecimento da mão ficava ligeiramente acima da pressão sistólica. A amplitude das oscilações, caracteristicamente, aumentava até um certo ponto e depois diminuía, à medida que a contrapressão era progressivamente aumentada. Quando a amplitude das oscilações era máxima, as paredes da artéria estavam ao máximo aliviadas de tensão ao longo do ciclo cardíaco, e a esta contrapressão a pressão arterial era comunicada diretamente à água no vaso. Este foi o raciocínio de Marey.

Estendendo os seus estudos, Marey criou outro dispositivo cheio de água, no qual entravam a mão e o antebraço. Aplicava-se a contrapressão elevando-se, por intermédio de uma polia fixada no teto, um reservatório cheio de água acima do nível do antebraço. Um metro de elevação corresponde a 29,4 mmHg; 10 kPa corresponde a 80 mmHg; 16 kPa corresponde a 120 mmHg; um pé equivale a 22,4 mmHg.

O dispositivo cheio de água, de oclusão do sistema mão/antebraço, dispunha de uma janela que permitia ver o antebraço e era conectado a um quimógrafo de Ludwig, o qual registrava a contrapressão (e oscilações) à medida que o reservatório era elevado. Os registros obtidos da pressão na câmara que envolve o antebraço *versus* a contrapressão, à medida que o reservatório era elevado, revelavam que, quando a contrapressão aumentava, a amplitude da oscilação aumentava, até que se alcançasse um máximo. A partir desse ponto, aumentos na contrapressão provocavam decréscimos na amplitude das oscilações. Esta é a origem do método oscilométrico, tão em uso hoje em dia<sup>1,2</sup>.

## O conceito de pressão

A pressão é a força por unidade de área agindo numa superfície numa direção perpendicular a esta superfície. Sua expressão analítica é, portanto,  $p = F/A$ , onde  $p$  é a pressão,  $F$  é a força normal e  $A$  é a área.

A pressão é transmitida a paredes ou superfícies sólidas (como as paredes de um tanque, por exemplo), ou a seções arbitrárias de um fluido (perpendicular a essas fronteiras ou seções) em qualquer ponto. Segundo o Princípio de Pascal, num fluido as pressões se exercem em todas as direções. É um parâmetro fundamental em termodinâmica e é conjugada a volume. Se a força for a mesma, mas as áreas forem diferentes, as pressões serão, é claro, diferentes. Pode-se pressionar um dedo (polegar, por exemplo) contra uma parede, ou uma mesa, sem deixar nenhuma marca ou vestígio. Se o mesmo dedo, com a mesma força, pressionar um percevejo contra a parede, ou a mesa, pode provocar facilmente uma marca (um dano). A força aplicada à superfície é a mesma, mas o percevejo aplica uma pressão muito maior porque concentra toda a força na sua ponta; numa área muito menor.

## Transdutores de pressão

Um transdutor é um dispositivo físico que transforma uma grandeza física numa grandeza física de outra natureza. A saída do transdutor é, tipicamente, um sinal elétrico, que pode ser facilmente processado, seja analogicamente, seja digitalmente, após passar por um conversor analógico digital. Um transdutor (às vezes chamado de sensor, quando se trata de um componente de um sistema de medida) de pressão, transforma uma pressão (tipicamente num fluido) num sinal elétrico, numa tensão elétrica. Aplica-se, usualmente, o efeito piezoelétrico presente em cristais ou materiais elaborados especificamente para esse fim.

Depois de Marey, contribuições importantes foram dadas por Riva-Rocci, Hill e Barnard, e Korotkoff<sup>5-8</sup>. Os avanços foram tanto conceituais quanto tecnológicos. Uma visão dessa evolução pode ser encontrada em Campello de Souza (2003)<sup>2</sup>. Surgiram então os métodos palpatório, auscultatório, oscilométrico, por ultra-som, por velocidade de onda de pulso, *vascular unloading* (Penaz) e tonometria arterial. Algumas características desses métodos não-invasivos e comparações entre eles podem ser encontradas na literatura<sup>9</sup>.



## O método oscilométrico

A oscilação natural, batimento a batimento, isto é, a natureza oscilatória da pressão arterial, provoca certos efeitos no processo de medida dos seus valores. Quando se mede a pressão arterial indiretamente, é comum observarem-se oscilações pulsáteis na pressão do manguito à medida que esta é reduzida de um valor acima da pressão sistólica até um valor abaixo da pressão diastólica.

Existe um padrão característico da variação na amplitude nessas oscilações; em praticamente todos os sujeitos existe uma pressão de manguito definida para a qual ocorre o máximo das oscilações. Por algum tempo pensou-se que este ponto claramente identificável correspondia à pressão diastólica. Verificou-se, subseqüentemente, que este ponto fica consistentemente acima da pressão diastólica<sup>10</sup>.

Estudos posteriores<sup>10-12</sup> mostraram que o ponto de máxima oscilação parecia ser coincidente com a pressão arterial média, caso fosse usado um manguito de tamanho correto.

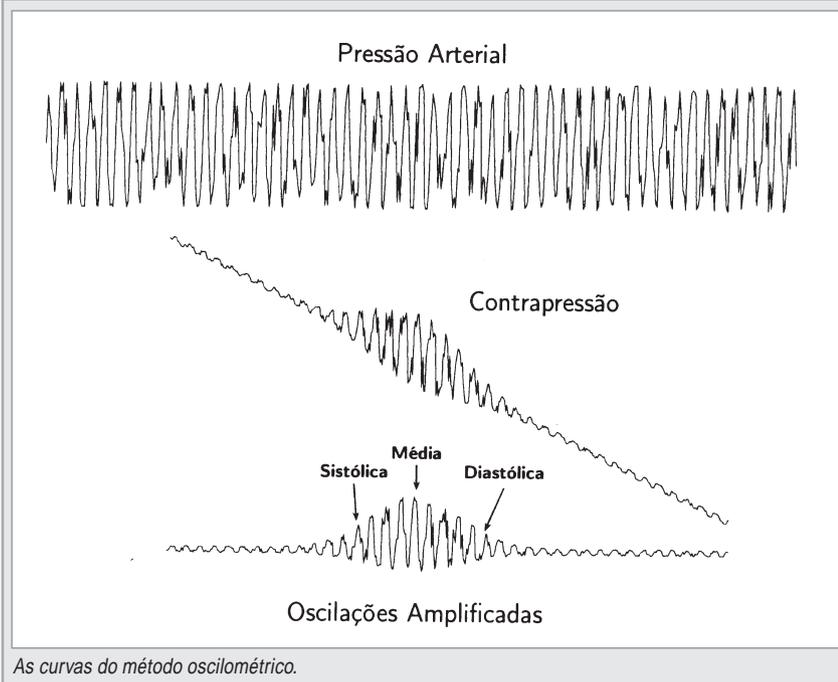
Faltavam estudos teóricos (os mais práticos que podem existir) que pudessem examinar a validade desse critério oscilométrico como um meio de determinação da pressão arterial média indiretamente. Uma contribuição fundamental neste sentido foi publicada por Mauck *et al.* (1980)<sup>13</sup>, em que são identificadas as condições sob as quais o ponto de máxima oscilação pode ser usado para identificar a pressão arterial média. O aparato experimental usado por estes autores consistia essencialmente de uma câmara de compressão contendo uma solução salina, com algum espaço cheio de ar, por onde passava uma seção de artéria canina. Podia-se controlar a entrada de pressão na tubulação que levava à artéria com um simulador de coração (uma bomba), e media-se a pressão na câmara de compressão.

Foi desenvolvido um modelo matemático dedutivo *a priori* (o que caracteriza a base científica do método) do funcionamento do dispositivo. As hipóteses sobre a artéria foram:

1. a artéria tem relações tipicamente não-lineares entre pressão e raio, e elasticidade e raio;
2. a artéria é completamente colapsada quando a pressão na câmara de compressão excede a pressão arterial, isto é,  $P > P_A$ ;
3. a pressão na câmara de compressão iguala a pressão na artéria até que um esforço circunferencial seja aplicado à parede da artéria, isto é,  $P = P_A$ ;
4. a seção transversal da artéria permanece circular quando está submetida a um esforço circunferencial.

Partindo das expressões analíticas resultantes do modelo matemático e dos resultados experimentais, verificou-se que, quando a elasticidade aumenta, ocorre um deslocamento da

FIGURA 1



estimativa do máximo das oscilações na direção da pressão diastólica. Ocorre também um deslocamento da estimativa do máximo das oscilações na direção da pressão diastólica quando o volume aumenta e quando a pressão de pulso aumenta.

Em resumo, os resultados do modelo indicam que a pressão do manguito para a oscilação máxima é fortemente dependente do volume de ar na câmara de compressão, da pressão de pulso e da elasticidade arterial.

Estudos experimentais paralelos apontam para uma concordância geral com o modelo teórico (matemático). A pressão do manguito correspondente ao máximo das oscilações parece fornecer uma estimativa razoável da pressão arterial média, uma vez garantido que o volume de ar na câmara de compressão seja mantido pequeno<sup>13</sup>.

O método tem como resultado fundamental a obtenção da pressão arterial média (não confundir com a média aritmética da pressão sistólica e da pressão diastólica), que é a média do ciclo de pressão num batimento, num período, a partir da qual são estimadas a pressão sistólica e a pressão diastólica, por intermédio de algoritmos. Quando a amplitude das oscilações começa a crescer muito rapidamente, tem-se aí um indicador da pressão sistólica. A comparação foi feita com o método dos sons de Korotkoff<sup>14</sup>. Outra maneira é medir a amplitude da oscilação no momento da pressão sistólica (Korotkoff) e compará-la com a amplitude máxima. Essas relações mostraram-se essencialmente invariantes<sup>14</sup>. Trabalha-se também com a máxima inclinação e a mínima inclinação da curva de amplitude das oscilações em função da pressão basal no manguito<sup>9</sup>. A figura 1 ilustra o método.

Diferentes variações do método oscilométrico têm sido mencionadas, ora com respeito aos algoritmos, ora relativos a



aplicação de mais de um manguito etc., mas muitos detalhes técnicos usados em tensiômetros oscilométricos comerciais são proprietários e protegidos por patentes.

O método oscilométrico fornece diretamente apenas a pressão arterial média. Tanto a pressão sistólica quanto a diastólica são calculadas usando-se critérios empíricos. Outros, artefatos de movimento, presença de arritmias, rigidez arterial aumentada (idade, diabetes, etc.), etc., podem levar a uma distorção da envoltória e a medidas imprecisas (inadequadas) da pressão arterial.

Um estudo de reprodutibilidade<sup>15</sup> mostrou que 50% das medidas pareadas simultâneas de pressão arterial obtidas com um dispositivo oscilométrico automatizado, “concordaram” dentro de 4 mmHg para a pressão sistólica ou 3 mmHg para a pressão diastólica. Usando-se um modelo de efeitos mistos, mostrou-se que a maior parte dessa variabilidade nas medidas foi devida ao dispositivo. Outros fatores explicaram 36% ou menos da variabilidade total. Segundo os autores, os dispositivos oscilométricos de medida da pressão arterial tendem a superestimar a pressão sistólica e a subestimar a pressão diastólica, quando a comparação é feita com esfigmomanômetros, e eles comentam que estudos recentes<sup>16</sup> indicam que as discrepâncias de desempenho entre esses dispositivos (equipamentos) podem diferir entre sujeitos hígidos e sujeitos diabéticos. A rigidez arterial nos diabéticos pode ser o fator subjacente que explicaria essas diferenças<sup>16</sup>.

Em resumo, entre *os loci* da incerteza tem-se<sup>17</sup>:

- tamanho inadequado do manguito;
- posicionamento do manguito;
- variabilidade anatômica quanto às dimensões do braço;
- propriedades mecânicas do conjunto de tecidos que envolve a artéria;
- rigidez da artéria (complacência);
- movimentos do paciente;
- envelhecimento do sensor de pressão;
- calibração do tensiômetro.

Uma grande vantagem do método oscilométrico é que ele se presta bem para medidas automáticas da pressão arterial e a grande maioria dos dispositivos em uso aplica a oscilometria.

## Estudos recentes

Estudos mais recentes a respeito da pressão arterial seguem duas vertentes. Uma tem a ver com a preocupação com calibração, testes, validação clínica, efeitos colaterais das medidas, algoritmos e precisão<sup>15,18-24</sup>. Outra vertente está mais voltada para os parâmetros. Preocupa-se em obter indicadores, ou marcadores, do estado de saúde, que possam oferecer um melhor apoio ao diagnóstico e ao prognóstico do que simplesmente as pressões (as variáveis)<sup>25-28</sup>. É sem dúvida uma vertente mais promissora<sup>29,30</sup>, não obstante a grande importância da primeira vertente. Há que se saber porque se está fazendo medidas da pressão arterial. A medida residencial da

pressão arterial, por exemplo, pode ter efetivamente impactos econômicos positivos para a comunidade<sup>31</sup>.

## Decisões em Cardiologia

A importância das medidas em Cardiologia (ou em qualquer outro contexto) é que elas alimentam um problema de decisão. Elas são a base para se tomar decisões<sup>32,33</sup>. A idéia é que existe uma ligação entre essas medidas (de pressão arterial, por exemplo), e o estado de saúde do respectivo indivíduo. Num modelo simples, admite-se que o estado de saúde é bom, isto é, não há nenhuma doença subjacente, ou o estado de saúde não é bom, exigindo portanto uma ação terapêutica. No caso da chamada hipertensão, divide-se o espaço das pressões, sistólica e diastólica, em duas regiões. Se  $PS < 140$  mmHg e  $PD < 90$  mmHg, decide-se, diagnostica-se, que o paciente não tem problema. Se  $PS \geq 140$  mmHg ou  $PD \geq 90$  mmHg, será considerado que o indivíduo tem problema no seu sistema cardiovascular. Outras partições são usadas (as tabelas das diretrizes) em modelagens mais detalhadas (hipertensão estágio 1, estágio 2 etc.).

Note-se que o resultado é probabilístico. Os ensaios clínicos apontam para a direção do tratamento do homem de Quetelet, aquele que, por ser “construído” a partir de médias, por ser um “indivíduo estatístico”, não existe fisicamente e portanto não poderá entrar nunca em nenhum consultório. Seguindo-se o que é preconizado nas diretrizes<sup>34,35</sup>, em termos terapêuticos, o que se consegue é que uma maioria dos pacientes tenha desfechos bons, desejáveis. Não se sabe, entretanto, quem vai para o lado dos desfechos melhores ou para o lado dos desfechos ruins. As variáveis não são os melhores dados (observações) para servir de base para as decisões, sejam diagnósticas, sejam terapêuticas. É mister trabalhar-se com parâmetros que sejam obtidos à luz de modelos matemáticos do sistema cardiovascular, e que sejam de natureza hipotético-dedutiva, isto é, científica. Parâmetros que sejam a expressão das relações entre a pressão sistólica, a pressão diastólica e a frequência cardíaca<sup>30</sup>.

## A variável aleatória pressão arterial

Fixe-se uma hora do dia. O que acontece se a pressão arterial de um indivíduo for medida todo dia, naquela mesma hora? Imagine-se um grande número de dias, como, por exemplo, 1.825 dias, o equivalente a cinco anos. Admita-se que o indivíduo envelheceu de 27 anos até 32 anos de idade e que o sistema cardiovascular dele não se alterou tanto assim. Suponha-se também que o indivíduo manteve essencialmente as mesmas atividades no seu dia-a-dia. Seguindo um protocolo de considerar, por exemplo, a média de três medidas etc., essas 1.825 médias não seriam iguais entre si. Um complexo mecanismo probabilístico faz com que haja uma variabilidade. Há então uma variância e outros momentos que caracterizam essa variável aleatória. É mais provável, por questões fisiológicas (o indivíduo precisa de um certo valor mínimo de pressão para estar “funcionando bem”), que ocorra um valor





bem mais alto que a média do que um bem mais baixo que a média. Naquela hora específica, o indivíduo pode estar recém-saído de um exercício físico, ou tenso, ou assustado, ou num estado emocional alterado (invisível a olho nu) etc., o que contribuiria para um aumento da pressão arterial em relação à média. Esse fenômeno é conhecido. Noutras palavras, o *input* para aquele indivíduo varia, tipicamente, de um dia para o outro (na mesma hora). Como a pressão arterial medida não é uma característica apenas do indivíduo (de fato ela é muito mais dependente do *input* do que do indivíduo) seria de se estranhar que ela fosse estável e reprodutível. A relação entre a pressão e esse *input* complexo é que vai caracterizar melhor o estado de saúde cardiovascular do indivíduo. Se se fizer um histograma dessas medidas, vai se encontrar uma certa distribuição, com uma dada média e um dado desvio padrão amostral, com uma cauda para a direita.

Fixe-se uma outra hora do dia e repita-se o experimento. A cauda para a direita vai permanecer, mas a média e o desvio padrão serão diferentes. Mas, se tanto num experimento como no outro (apenas as horas são distintas), considerarem-se as primeiras 900 medidas e as restantes 925 medidas, as médias e os desvios padrões desses subgrupos, para a mesma hora, serão muito próximos; haverá uma excelente reprodutibilidade. O que ficou bem mais invariante aí foram os parâmetros; os parâmetros das duas distribuições de probabilidade. Uma para cada hora. É bom ter em mente que isso não tem nada a ver com a “verdadeira” pressão arterial, mesmo porque isso não existe! As distribuições de probabilidade incluem mecanismos probabilísticos que estão fora do organismo do indivíduo.

No caso da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA 24h), considerando-se a média das 24 horas, ou a da vigília, ou a do sono, haverá uma reprodutibilidade de um dia para o outro, desde que o organismo do paciente não mude muito. Isso já foi evidenciado experimentalmente<sup>36</sup>.

## Novas tecnologias

Um novo sensor de pressão está sendo desenvolvido para a indústria espacial e terá aplicações em Medicina e na indústria automotiva. Este sensor, baseado em elementos sensíveis ressonantes, e de dimensões muito pequenas (o suficiente para ser colocado na corrente sanguínea permitindo uma leitura contínua da pressão arterial), poderá ser mais barato e mais efetivo do que os existentes<sup>37</sup>. Os princípios físicos são totalmente diferentes daqueles do método oscilométrico.

Indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva poderão ter um implante permanente, na aorta ou no átrio esquerdo, de um sensor de pressão que envia a leitura para um equipamento externo, quando escaneado. O sensor é muito pequeno e é instalado por intermédio de um cateter<sup>38</sup>.

De uma maneira geral, a idéia é chegar-se aos chamados *wearable sensors* (sensores “trajáveis”, que podem ser usados, com um mínimo de inconveniente ou efeitos colaterais). Num futuro próximo isto deverá tornar-se uma realidade. Isto para não falar que os sinais serão transmitidos continuamente a um centro de acompanhamento e diagnóstico.

## Observações finais

É importante ter em mente que o aperfeiçoamento frequente da tecnologia da medida da pressão arterial não vai levando a uma melhor aferição da “verdadeira” pressão arterial (expressão sem sentido). No caso da microscopia, por exemplo, avanços na tecnologia dos microscópios permitem uma visão cada vez mais nítida daquele tecido que está sob a lâmina, possibilitando uma melhor percepção do estado fisiológico ou fisiopatológico do indivíduo do qual se extraiu aquele tecido. Este estado é caracterizado tipicamente pela ausência ou presença de uma certa característica bem definida na imagem, como fatores de forma, textura, cor etc. Noutras palavras, parâmetros da imagem. Existe uma catalogação que associa a cada cenário de imagem um determinado estado de saúde do paciente. No caso da pressão arterial a situação é totalmente diferente. Não é uma medida mais precisa da pressão arterial que vai dizer melhor a respeito da saúde do sistema cardiovascular. Maior precisão na medida da pressão arterial não vai proporcionar uma “imagem mais nítida” deste sistema. Há mais de 20 anos passamos a ter uma precisão muito boa dessa medida. O que se deveria estar fazendo, há muito tempo, é trabalhar com os parâmetros da dinâmica cardiovascular, estes, sim, capazes de caracterizar o estado de saúde; estes podem produzir uma imagem<sup>29,30</sup>. Houve uma época em que já havia telescópios com precisão razoável, mas ninguém entendia como o “sistema do mundo”, no dizer de Newton, funcionava. Para chegar a essa compreensão, telescópios mais potentes não adiantariam. As leis de Newton e a sua teoria (matemática, é claro), mecânica, sim, permitiram esse alcance, que nenhum telescópio, por mais possante que fosse, poderia permitir.

É preciso não incorrer no erro de resolver com muita precisão o problema errado.



## Referências bibliográficas

1. GEDDES, L.A. Counterpressure: the concept that made the indirect measurement of blood pressure possible. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 17(6):85–87, November/December 1998. ISSN 0739 5175.
2. CAMPELLO DE SOUZA, F.M. Métodos de medida da pressão arterial – passado, presente e futuro. *Rev. Bras. Hipertens.*, v. 10, n. 3, p. 189–193, 2003.
3. LUDWIG, C. Beitrage zur kenntniss des einflusses der respirations bewegungen auf den blutlauf im aortensystem. *Arch. Anat.*, p. 240–302, 1847.
4. MAREY, E.J. Physiologie médicale de la circulation du sang: Basée sur l'étude graphique des mouvements du coeur et du pouls artériel avec application aux maladies de l'appareil circulatoire. Delahaye, Paris, 1863.
5. RIVA ROCCI, S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gaz. Med. Torino*, v. 47, p. 981–996, 1906.
6. HILL, L.; BARNARD H. A simple and accurate form of sphygmomanometer or arterial pressure gauge contrived for clinical use. *Brit. M. J.*, v. 2, p. 904, 1897.
7. KOROTKOFF, J.S. On the subject of methods of measuring blood pressure. *Bull. Imp. Military Med. Acad. St. Petersburg*, v. 11, p. 365–367, 1905.
8. GEDDES, L.A.; HOFF, H.E.; BADGER, A.S. Introduction of the auscultatory method of measuring blood pressure—including a translation of Korotkoff's original paper. *Cardiovasc. Res. Cent. Bull.*, v. 5, n. 2, p. 27–74, 1966.
9. LACKOVIC, I. Engineering aspects of noninvasive blood pressure measurement with the emphasis on improvement of accuracy. *Orvos- és Kórháztechnika*, XLI, p. 73–85, 2003.
10. GEDDES, L.A. The direct and indirect measurement of blood pressure. *Year Book Medical Publishers, Inc.*, Chicago, 1970.
11. POSEY, J.A.; GEDDES, L.A.; WILLIAMS, H.; MOORE, A.G. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. part i. *Cardiovasc. Res. Cent. Bull.*, v. 8, n. 1, p. 15–25, 1969.
12. GEDDES, L.A.; CHAFFEE, V.; WHISTLER, S.W.; BOURLAND, J.D.; TACKER, W.A. Indirect mean blood pressure on the anesthetized pony. *Am. J. Vet. Res.*, v. 28, n. 12, p. 2055–2057, 1977.
13. MAUCK, G.W.; SMITH, C.R.; GEDDES, L.A.; BOURLAND, J.D. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure part ii. *Cardiovasc. Res. Cent. Bull.*, v. 102, p. 28–33, 1980.
14. GEDDES, L.A.; VOELZ, M.; COMBS, C.; REINER, D.; BABS, C.F. Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure. *Ann. Biomed. Eng.*, v. 10, n. 6, p. 271–280, 1982.
15. CHANG, J.J.; RABINOWITZ, D.; SHEA, S. Sources of variability in blood pressure measurement using the dinamap pro 100 automated oscillometric device. *Am. J. Epidemiol.*, v. 158, p. 12, p. 1218–1226, 2003.
16. VAN POPELE, N.M.; BOS, W.J.W.; DE BEER, N.A.M.; VAN DER KUIP, D.A.M.; HOFMAN, A.; GROBBEE, D.E.; WITTEMAN, J.C.M. Arterial stiffness as underlying mechanism of disagreement between an oscillometric blood pressure monitor and a sphygmomanometer. *Hypertension*, v. 36, p. 484–488, 2000.
17. GRAVES, J.W. A survey of validated automated home blood pressure monitors available for the internet shopper. *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 2, p. 103–107, 2005.
18. BRAAM, R.L.; THIEN, T. Is the accuracy of blood pressure measuring devices underestimated at increasing blood pressure levels? *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 5, p. 283–289, 2005.
19. VAN DER STEEN, M.S.; LENDERS, J.W.; THIEN, T. Side effects of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 3, p. 151–155, 2005.
20. PRAMANIK, T.; GHOSH, A.; CHAPAGAIN, G. Effect of examination stress on the alteration of blood pressure in young normotensives. *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 3, p. 149–150, 2005.
21. SIMS, A.J.; MENES, J.A.; BOUSFIELD, D.R.; REAY, C.A.; MURRAY, A. Automated non invasive blood pressure devices: are they suitable for use? *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 5, p. 275–281, 2005.
22. AMOORE, J.N.; VACHER, E.; MURRAY, I.C.; MIEKE, S.; KING, S.T.; SMITH, F.E.; MURRAY, A. Can a simulator that regenerates physiological waveforms evaluate oscillometric non-invasive blood pressure devices? *Blood Press. Monit.*, v. 11, n. 2, p. 63–67, 2006.
23. AMOORE, J.N. Extracting oscillometric pulses from the cuff pressure: does it affect the pressures determined by oscillometric blood pressure monitors? *Blood Press. Monit.*, v. 11, n. 5, p. 269–279, 2006.
24. MURRAY, I.C.; AMOORE, J.N.; SCOTT, D.H. Differences in oscillometric non-invasive blood pressure measurements recorded by different revisions of the philips component monitoring system. *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 4, p. 215–222, 2005.
25. SHARMA, G.K.; GUDAPATI, S.; WALLER, J.L.; PRISANT, L.M. Assessment of test repeatability of arterial stiffness index. *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 5, p. 271–274, 2005.
26. DOLAN, E.; LI, Y.; THIJIS, L.; MCCORMACK, P.; STAESSEN, J.A.; O'BRIEN, E.; STANTON, A. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press. Monit.*, v. 11, n. 2, p. 103–105, 2006.
27. LI, Y.; DOLAN, E.; WANG, J.G.; THIJIS, L.; ZHU, D.L.; STAESSEN, J.A.; O'BRIEN, E.; STANTON, A. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome. *Blood Press. Monit.*, v. 11, n. 2, p. 107–110, 2006.
28. DAWES, M.G.; COATS, A.J.; JUSZCZAK, E. Daytime ambulatory systolic blood pressure is more effective at predicting mortality than clinic blood pressure. *Blood Press. Monit.*, v. 11, n. 3, p. 111–118, 2006.
29. REGO, L.C.; DE SOUZA, F.M. Improved estimation of left ventricular hypertrophy. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, v. 21, n. 1, p. 66–68, 73., 2002.
30. CAMPELLO DE SOUZA, F.M. O apoio ao diagnóstico médico: o que se pode fazer com um tensiômetro e um relógio. [www.vademecum.com.br](http://www.vademecum.com.br). Recife, 2004.
31. FUNAHASHI, J.; OHKUBO, T.; FUKUNAGA, H.; KIKUYA, M.; TAKADA, N.; ASAYAMA, K.; METOKI, H.; OBARA, T.; INOUE, R.; HASHIMOTO, J.; TOTSUNE, K.; KOBAYASHI, M.; IMAI, Y. The economic impact of the introduction of home blood pressure measurement for the diagnosis and treatment of hypertension. *Blood Press. Monit.*, v. 11, n. 5, p. 257–267, 2006.
32. KENNEDY, S.E.; MACKIE, F.E.; CRAIG, E.; KAINER, G. The choice of threshold limits for pediatric ambulatory blood pressure monitoring influences clinical decisions. *Blood Press. Monit.*, v. 11, n. 3, p. 119–123, 2006.
33. DE SOUZA, F.M. Decisões racionais em situações de incerteza. [www.vademecum.com.br](http://www.vademecum.com.br). Recife, 2 ed. 2006.
34. SBC/SBH/SFN. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN, 2006. [http://www.diabetes.org.br/educacao/documentos/documentos/V\\_DBHA\\_2006.pdf](http://www.diabetes.org.br/educacao/documentos/documentos/V_DBHA_2006.pdf) – Último acesso em 24/09/2006.
35. JNC7. Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2003. [http://hp2010.nhlbi.nih.net/nhbpep\\_slds/jnc/jnc7txt.htm](http://hp2010.nhlbi.nih.net/nhbpep_slds/jnc/jnc7txt.htm) – Último acesso em 24/09/2006.
36. CHAVES, H.; CAMPELLO DE SOUZA, F.M.; KRIEGER, E.M. The reproducibility of dipping status: beyond the cutoff points. *Blood Press. Monit.*, v. 10, n. 4, 201–205, 2005.
37. LEWIS, J. New multi-purpose pressure sensor under development. School of Electronics and Computer Science — University of Southampton 2005. <http://www.ecs.soton.ac.uk/news/795> – Último acesso em 24/09/2006.
38. ROWE, D.G. Batteryless implant measures blood pressure in heart. *New Scientist* feb 28 2004. Teste em cães – Biomedical Microdevices, vol 6, p 61; <http://www.newscientist.com/article.ns?id=dn4715> – Último acesso em 24/09/2006.



# NUTRIÇÃO

## Dieta DASH: a prova científica de que alimentação balanceada e a moderação são fundamentais para a boa saúde

DASH diet: a scientific proof that balanced food intake and moderation are important for the health

### Autor:

#### Heno Ferreira Lopes

Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração, Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da USP, Pós-doutorado na "Medical University of South Carolina" – EUA

**Palavras-chave:** dieta DASH, alimentação balanceada, saúde.

**Key words:** DASH diet, food intake, health.

### Resumo

Até alguns anos o sal era o único componente da dieta que quando reduzido resultava no melhor controle da pressão arterial. A partir da década de 90 iniciou-se estudo com a dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) com o intuito de melhor controlar a pressão arterial em pacientes hipertensos. Esta dieta é caracterizada principalmente pelo consumo de grande quantidade de frutas, verduras e legumes, leite com pouca gordura e derivados, carne vermelha magra, frango, peixes e grãos integrais. O consumo da mesma durante 8 semanas foi o suficiente para provocar redução importante na pressão arterial sistólica e diastólica. Após o primeiro estudo esta dieta tem sido testada com diferentes propósitos e estudos já demonstraram benefícios da dieta DASH na redução de peso, melhora do perfil metabólico, no aumento da capacidade antioxidante e melhora da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Além da dieta DASH existem outras como a do mediterrâneo, do Dr. Atkins, do Dr. Onish, da Zona, dieta de Okinawa e outras. Algumas delas, principalmente a do mediterrâneo, têm sido estudadas e os benefícios cardiovasculares foram comprovados.

### Abstract

Years ago salt was the only diet component that when reduced resulted in improvement in blood pressure control. Since 90 decade a study was started with the DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) diet with the aim to improve blood pressure control in hypertensive patients. This diet is characterized by the increase in fruits, vegetables, low fat dairy, lean red meat, poultry, fishes and whole grains. DASH diet consumption during 8 weeks was enough to result in an important reduction in systolic and diastolic blood pressure. After the first study this diet has been tested in different situation and studies demonstrated benefit of the DASH diet in weight reduction, metabolic profile improvement, increase of total antioxidant capacity, and improvement in the bone of

### Endereço para correspondência:

Instituto do Coração  
Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco II – 2 andar – sala 8 – Cerqueira Cesar  
05403-000 – São Paulo – SP  
E-mail: hipheno@incor.usp.br

Financiado pela FAPESP e Fundação E.J. Zerbini  
Recebido em 29/09/2006. Aceito em 07/12/2006.



*post menopause women. We also have others diets as the one from Mediterranean, Dr. Atkins diet, Dr. Ornish diet, Zone diet, diet from Okinawa and others. Some of them, mainly the Mediterranean diet, have been studied and the cardiovascular benefits were demonstrated.*

## Introdução

Não importa a sua idade, mas com certeza você já ouviu, principalmente de alguém mais velho que a moderação na alimentação e que uma alimentação balanceada são fundamentais para a saúde. Além desse tipo de comentário há uma cultura milenar a respeito do poder medicinal das plantas. O fato é que o tempo encarrega-se de apagar aquilo que é mito e ao mesmo tempo o desenvolvimento científico permite a comprovação daquilo que é verdadeiro. Em relação às plantas, não há dúvida de que alguns fitoterápicos têm grande importância terapêutica. Nesse sentido, uma gama de estudos científicos permitiu isolar mais de 900 substâncias fitoquímicas (originadas das plantas) e algumas delas com eficácia terapêutica comprovada. Porém, neste texto vamos tratar da importância da alimentação na prevenção e até mesmo no tratamento de doenças, com ênfase nos fatores de risco e nas doenças cardiovasculares. Será abordada a importância das dietas no controle dos fatores de risco e das doenças cardiovasculares, com maior destaque para a dieta DASH.

## Dietas e doenças cardiovasculares

Nos últimos anos houve um aumento expressivo do número de casos de obesidade e conseqüentemente da prevalência de várias patologias relacionadas com a mesma, dentre elas podem-se destacar as doenças cardiovasculares. Há uma grande preocupação por parte de pesquisadores, de forma individual, e de sociedades médicas em encontrar uma dieta ideal ou a adoção de um estilo de vida que possa reverter a epidemia de obesidade e reduzir a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. Há várias evidências de que componentes da dieta podem contribuir para o maior ou menor risco do desenvolvimento da doença cardiovascular. Algumas evidências são convincentes; outras, prováveis e outras, insuficientes. Atualmente há muita especulação em relação ao impacto de alguns alimentos específicos na saúde cardiovascular, mas são poucos os alimentos em que o consumo confere proteção cardiovascular comprovada cientificamente. A maioria das dietas atualmente divulgadas tem como objetivo principal a redução do peso e, além disso, a redução de colesterol, triglicérides e glicose, fatores de risco importantes para as doenças cardiovasculares. Existe um número enorme de dietas sendo estudadas em diferentes partes do mundo. Dentre as mais divulgadas e avaliadas em estudos científicos pode-se destacar a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), dieta do Mediterrâneo, dieta do Dr. Atkins, dieta da Zona, dieta do Dr. Ornish, dieta *South Beach* e dieta à base de soja. Como foi mencionado, trataremos neste texto das diferentes

dietas e no final discutiremos com maior riqueza de detalhes a dieta DASH. Começando pela dieta do Mediterrâneo, pode-se dizer que ela já foi bem estudada em grandes populações e é caracterizada pelo consumo de grande quantidade de frutas, vegetais, pão, batatas, feijão, nozes e vários tipos de sementes. Essa dieta também inclui azeite como fonte de ácidos graxos monossaturados, derivados do leite, peixes, frango em quantidade moderada e carne vermelha em pequena quantidade. Na dieta do Mediterrâneo o consumo de ovos é de zero a quatro vezes na semana e o vinho é consumido em quantidade pequena a moderada. Essa dieta é consumida quase regularmente em alguns países do Mediterrâneo, como Grécia, Itália, França, Espanha e outros. Vários estudos relacionados à dieta do Mediterrâneo mostraram que o consumo da mesma resulta na melhora dos fatores de risco e na redução do risco de doenças cardiovasculares<sup>1,2</sup>. Do ponto de vista mecanístico, o consumo da dieta do Mediterrâneo em associação com vinho tinto resultou no aumento da capacidade antioxidante, redução do dano oxidativo de DNA e na melhora de função da endotelial em homens<sup>3</sup>. Uma dieta também muito divulgada atualmente e que tem gerado polêmica é a dieta do Dr. Atkins, caracterizada por ser rica em gordura e muito pobre em carboidratos. Um dos motivos pelo qual essa dieta tem sido muito discutida e considerada polêmica é porque os profissionais da área da saúde têm se empenhado para reduzir o teor de gordura das dietas, pois a gordura, principalmente a saturada, está relacionada com maior risco de doença cardíaca. Apesar das recomendações para o consumo de dieta com pouca gordura, há séculos, o Dr. Atkins introduziu uma dieta rica em gordura e muito pobre em carboidratos com o intuito de reduzir o peso, reduzir a glicose sanguínea, diminuir o risco de diabetes e de doença cardíaca. A curto prazo essa dieta mostrou-se eficiente em termos de redução do peso, melhor controle dos níveis de triglicérides e de glicose, resultou em discreto aumento do HDL-colesterol e não afetou significativamente os valores de LDL-colesterol<sup>4</sup>. Porém, a eficácia da dieta do Dr. Atkins em termos de proteção cardiovascular a longo prazo não foi comprovada. A dieta da Zona, caracterizada pelo consumo de alto teor de proteínas, também tem gerado certa polêmica. Em um estudo<sup>5</sup> envolvendo 96 mulheres não-diabéticas, com resistência à insulina, foram comparadas a dieta do Dr. Atkins, a dieta da Zona e uma dieta convencional rica em carboidratos e fibras durante um período de seis meses. Nesse estudo, houve redução da insulina com os três tipos de dieta e as pacientes que consumiram a dieta do Dr. Atkins e a dieta da Zona evoluíram com maior redução do peso, maior redução na circunferência abdominal e dos triglicérides, em comparação com o grupo que ingeria a dieta convencional. O LDL-colesterol diminuiu nas pacientes que consumiram as dietas da Zona e a convencional e variou muito no grupo que consumiu a dieta do Dr. Atkins. Os resultados desse estudo mostram que a dieta rica em proteínas (dieta da Zona) e a rica em gorduras (dieta do Dr. Atkins) reduzem peso a curto prazo e diminuem o risco de diabetes. A dieta rica em proteínas (da Zona) e a rica em carboidratos e fibras (convencional) diminuem o LDL-colesterol. Tendo em vista que as pacientes que consumiram a dieta do Dr. Atkins evoluíram com perda de peso, mas apresenta-





FIGURA 1



Alguns alimentos que fazem parte da dieta DASH.

ram flutuação no colesterol, essa dieta pode ser adotada para perda de peso, mas o colesterol deve ser checado periodicamente.

Uma dieta também discutida com relativa frequência nos últimos anos é a dieta do Dr. Ornish. Ela é caracterizada principalmente pelo consumo de alimentos com baixo teor de gorduras. O principal resultado a longo prazo com o uso dessa dieta é a redução de peso e da concentração de LDL-colesterol no sangue<sup>6</sup>. Outra dieta bem conhecida na atualidade é a de *South Beach*. Ela prevê o consumo de alimentos de baixo índice glicêmico, principalmente os carboidratos complexos, e de menor quantidade de gordura, principalmente a saturada. Ela é dividida em três fases. Enquanto dietas como a DASH e do mediterrâneo já foram avaliadas em vários estudos científicos, outras, como a do Dr. Atkins, Dr. Ornish e a de *South Beach*, têm sido muito difundidas na prática, mas com poucos estudos clínicos de grande relevância para provar a eficácia das mesmas na redução do risco cardiovascular, principalmente a longo prazo.

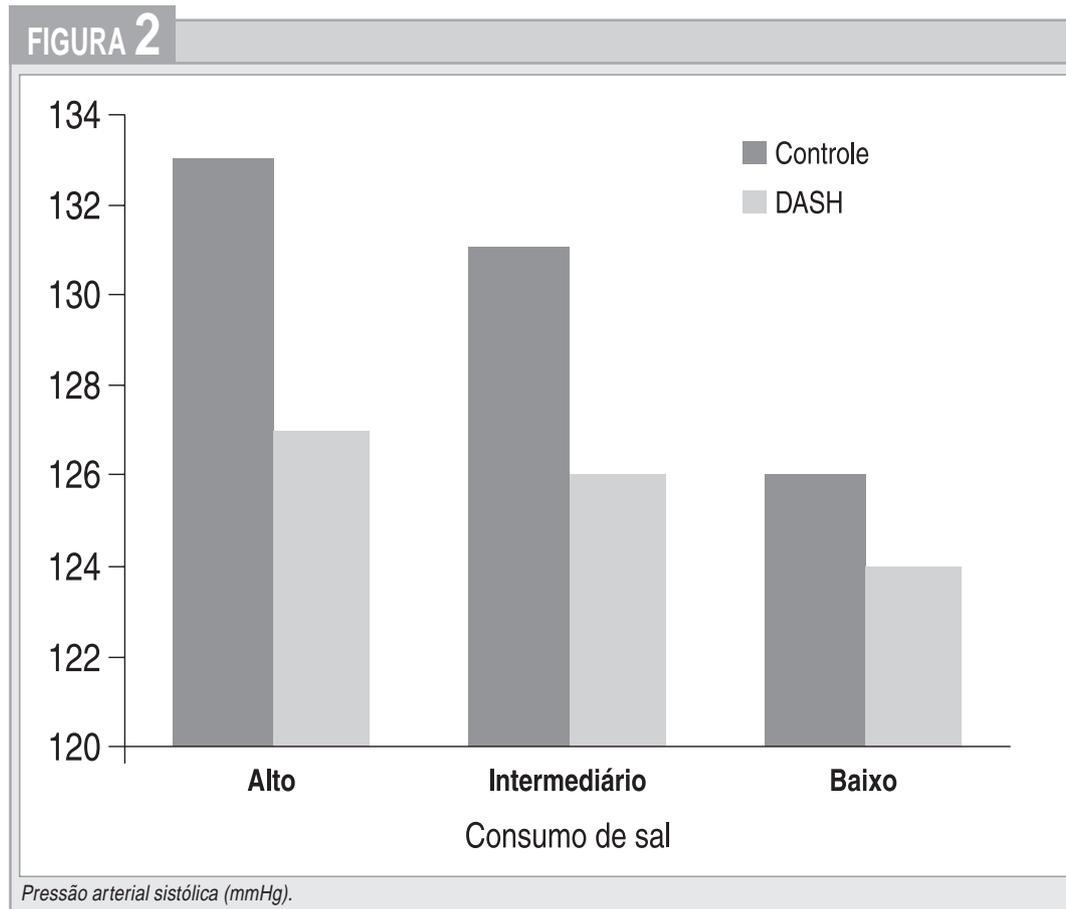
Há evidências consideráveis de que os alimentos à base de soja e proteína de soja têm efeitos benéficos sobre as doenças cardiovasculares. Porém, ainda há controvérsias em relação aos efeitos cardioprotetores de componentes da soja. Em estudos epidemiológicos ficou bem demonstrada a diferença em termos de mortalidade por doença do coração entre a população oriental que consome soja e a população dos Estados

Unidos.<sup>7,8</sup> A mortalidade por doença cardiovascular no Japão é bem menor que nos Estados Unidos. Embora essa diferença no número de mortes por doença do coração não possa ser atribuída apenas ao consumo de alimentos à base de soja, há uma grande probabilidade de que essa seja a melhor explicação. Sabe-se que fatores genéticos e ambientais têm relação muito direta com as doenças cardiovasculares. Dentre os fatores ambientais os hábitos alimentares têm importante participação. Em estudo envolvendo japoneses que vivem no Japão, no Havaí e na Califórnia<sup>9</sup> foi demonstrado que a taxa de infarto do miocárdio em homens japoneses que vivem no Havaí é duas vezes mais alta que os que vivem no Japão e para os que vivem na Califórnia essa taxa é ainda maior. Os resultados desse estudo sugerem que uma vez que os japoneses vão adotando uma dieta mais ocidentalizada eles aumentam a chance de ter doença cardíaca, nesse caso o infarto do miocárdio. Como a genética desses indivíduos é a mesma, tudo indica que esse aumento das doenças cardíacas nessa população é decorrente de mudança de hábitos alimentares.

## Dieta DASH

A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)<sup>10</sup> foi programada e avaliada em alguns centros universitários nos Estados Unidos. A idéia foi testar um padrão de dieta na





pressão arterial. Para tal foram envolvidos 459 indivíduos adultos com pressão arterial sistólica menor que 160 mmHg e pressão diastólica entre 80 e 95 mmHg. Os participantes ingeriram uma dieta padrão (controle) durante três semanas e que era pobre em frutas, vegetais, produtos lácteos e com a média de gordura consumida habitualmente pelos americanos. Depois eles eram randomizados para seguir três tipos de dieta durante um período de oito semanas: uma dieta padrão, acima descrita, uma dieta rica em frutas e verduras e uma terceira que era a combinação da dieta rica em frutas e vegetais e produtos derivados do leite com baixo teor de gordura e baixo teor de gordura saturada. O resultado mais marcante deste primeiro estudo com a dieta DASH foi a redução de 11,4 mmHg na pressão arterial sistólica e de 5,5 mmHg na pressão arterial diastólica dos pacientes hipertensos que participaram do estudo. A dieta combinada era caracterizada por ser rica em frutas e verduras, grãos integrais, oleaginosas, leite e derivados com baixo teor de gordura e também era pobre em gordura saturada (figura 1). Vale a pena destacar também o impacto da dieta DASH com teor de sal reduzido<sup>11</sup> no controle da pressão arterial. Nesse estudo foram testadas dietas com diferentes teores de sal (alto, intermediário e baixo). A dieta com baixo teor de sal teve importante impacto na pressão arterial, em comparação com o consumo intermediário e alto (figura 2). Além dos dois estudos acima citados em relação à dieta DASH que mostraram

a eficácia da dieta na redução da pressão arterial, principalmente nos pacientes hipertensos, outros estudos foram e vêm sendo realizados para comprovar a eficácia da dieta DASH na redução do peso e melhora do perfil cardiovascular de pacientes considerados de alto risco. Além dos benefícios sobre controle da pressão arterial e sobre as doenças cardiovasculares, vários estudos vêm mostrando diferentes benefícios da dieta DASH, inclusive na redução do câncer, e o cálcio dos produtos lácteos pode reduzir o risco de osteoporose e melhorar o *turnover* de cálcio nos ossos<sup>12,13</sup>. Em pacientes obesos hipertensos tivemos a oportunidade de demonstrar que o consumo da dieta padrão DASH melhorou a pressão arterial e resultou no aumento da capacidade antioxidante dos mesmos.<sup>14</sup> Mais recentemente, um estudo sobre a dieta DASH com número de calorias reduzido (1.500 kcal) resultou em grande perda de peso e melhora do perfil metabólico em pacientes com síndrome metabólica<sup>15</sup>.

Para finalizar, o consumo de fitoquímicos provenientes dos alimentos (vegetais) sempre esteve associado com benefícios à saúde como um todo e à saúde cardiovascular. No decorrer do tempo ocorreu um incremento no número de estudos científicos voltados para essa área permitindo assim sairmos do conhecimento empírico para evidências científicas que claramente relacionam o padrão alimentar com benefícios à saúde. Os resultados obtidos nos estudos com a dieta DASH são uma prova incontestável dessa evolução.



## Referências bibliográficas

1. ESTRUCH, R.; MARTINEZ-GONZALEZ, M.A.; CORELLA, D.; SALAS-SALVADO, J.; RUIZ-GUTIERREZ, V.; COVAS, M.I.; FIOL, M.; GOMEZ-GRACIA, E.; LOPEZ-SABATER, M.C.; VINYOLES, E.; AROS, F.; CONDE, M.; LAHOZ, C.; LAPETRA, J.; SAEZ, G.; ROS, E.; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 145, p. 1–11, 2006.
2. SERRA-MAJEM, L.; ROMAN, B.; ESTRUCH, R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. **Nutr. Rev.**, v. 64, p. S27–47, 2006.
3. LEIGHTON, F.; CUEVAS, A.; GUASCH, V.; PEREZ, D.D.; STROBEL, P.; SAN MARTIN, A.; URZUA, U.; DIEZ, M.S.; FONCEA, R.; CASTILLO, O.; MIZON, C.; ESPINOZA, M.A.; URQUIAGA, I.; ROZOWSKI, J.; MAIZA, A.; GERMAIN, A. Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damage and endothelial function in a diet and wine intervention study in humans. **Drugs Exp. Clin. Res.**, v. 25, p. 133–141, 1999.
4. FOSTER, G.D.; WYATT, H.R.; HILL, J.O.; MCGUCKIN, B.G.; BRILL, C.; MOHAMMED, B.S.; SZAPARY, P.O.; RADER, D.J.; EDMAN, J.S.; KLEIN, S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 21, p. 2082–2090, 2003.
5. MCAULEY, K.A.; HOPKINS, C.M.; SMITH, K.J.; MCLAY, R.T.; WILLIAMS, S.M.; TAYLOR, R.W.; MANN, J.I. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. **Diabetologia**, v. 48, n. 1, p. 8–16, 2005.
6. DANSINGER, M.L.; GLEASON, J.A.; GRIFFITH, J.L.; SELKER, H.P.; SCHAEFER, E.J. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. **Jama**, v. 293, p. 43–53, 2005.
7. ERDMAN, J.W. JR. AHA Science Advisory: soy protein and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. **Circulation**, v. 102, p. 2555–2559, 2000.
8. BEAGLEHOLE, R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. **Epidemiol. Rev.**, v. 12, p. 1–15, 1990.
9. ROBERTSON, T.L.; KATO, H.; RHOADS, G.G.; KAGAN, A.; MARMOT, M.; SYME, S.L.; GORDON, T.; WORTH, R.M.; BELSKY, J.L.; DOCK, D.S.; MIYANISHI, M.; KAWAMOTO, S. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 39, n. 2, p. 239–243, 1977.
10. APPEL, L.J.; MOORE, T.J.; OBARZANEK, E.; VOLLMER, W.M.; SVETKEY, L.P.; SACKS, F.M.; BRAY, G.A.; VOGT, T.M.; CUTLER, J.A.; WINDHAUSER, M.M.; LIN, P.H.; KARANJA, N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, n. 16, p. 1117–1124, 1997.
11. VOLLMER, W.M.; SACKS, F.M.; ARD, J.; APPEL, L.J.; BRAY, G.A.; SIMONS-MORTON, D.G.; CONLIN, P.R.; SVETKEY, L.P.; ERLINGER, T.P.; MOORE, T.J.; KARANJA, N.; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 135, p. 1019–1028, 2001.
12. CHAMPAGNE, C.M. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. **Nutr. Rev.**, v. 64, p. S53–56, 2006.
13. LIN, P.H.; GINTY, F.; APPEL, L.J.; AICKIN, M.; BOHANNON, A.; GARNERO, P.; BARCLAY, D.; SVETKEY, L.P. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. **J. Nutr.**, v. 133, n. 10, p. 3130–3136, 2003.
14. LOPES, H.F.; MARTIN, K.L.; NASHAR, K.; MORROW, J.D.; GOODFRIEND, T.L.; EGAN, B.M. DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. **Hypertension**, v. 41, p. 422–430, 2003.
15. AZADBAKHT, L.; MIRMIRAN, P.; ESMAILLZADEH, A.; AZIZI, T.; AZIZI, F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 28, p. 2823–2831.



# BIOLOGIA MOLECULAR

## Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina na pré-eclampsia

Angiotensin-converting enzyme polymorphism in preeclampsia

### Autores:

**Elizabeth P. Velloso**

Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

**Anderson José Ferreira\***

Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

**Palavras-chave:** gravidez, hipertensão, sistema renina-angiotensina, angiotensina II.

**Key words:** pregnancy, hypertension, renin-angiotensin system, angiotensin II.

### Resumo

A pré-eclampsia é uma síndrome específica da gravidez de mulheres normotensas, e sem história de comorbidades prévias, caracterizada por hipertensão e proteinúria, e geralmente se manifesta da vigésima semana de gestação em diante. Durante a gravidez existe um progressivo aumento dos níveis circulantes dos diferentes componentes do sistema renina-angiotensina (SRA), como angiotensinogênio, renina e angiotensina (Ang) II. Entretanto, ainda existem controvérsias em relação aos níveis de Ang II na gravidez ou durante a pré-eclampsia. O polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA) é caracterizado pela presença ou ausência de um fragmento formado por 287 pb (inserção, I, ou deleção, D) identificado no íntron 16 do gene da ECA localizado no cromossomo 17. Acredita-se que pacientes DD têm um maior risco de desenvolverem hipertrofia ventricular esquerda, infarto do miocárdio, nefropatias e hipertensão. Atualmente, os dados relacionando o polimorfismo da ECA com a pré-eclampsia ainda são escassos e fragmentados. O objetivo desta breve revisão é discutir a relação entre o SRA e o polimorfismo da ECA na pré-eclampsia.

### Abstract

Preeclampsia, an idiopathic multisystem disorder specific of human pregnancy and puerperium, is associated with significant fetal and maternal morbidity. It is generally manifested in the mid-to-late stages of gestation. During pregnancy, there is a progressive increase of different components of renin-angiotensin system (RAS) such as circulating levels of angiotensinogen, renin and angiotensin (Ang) II. However, no clear agreement exists about the Ang II levels during normal pregnancy or in preeclampsia. The angiotensin-converting-enzyme (ACE) polymorphism, which is characterized by the presence or absence of a fragment of 287 bp (insertion, I, or absence, D), has been identified in the intron 16 of the ACE gene localized in the chromosome 17. It has been suggested that DD patients have an increased risk of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, nephropathy and hypertension. Data relating ACE polymorphism with preeclampsia are still scarce. In this review we will briefly discuss the relationship between RAS and ACE polymorphism in preeclampsia conditions.

### \* Endereço para correspondência:

Departamento de Morfologia  
Av. Antônio Carlos, 6.627 – ICB – UFMG  
31270-901 – Belo Horizonte – MG  
Tel: (31) 3499-2811 / Fax: (31) 3499-2810  
E-mail: anderson@icb.ufmg.br

Financiado pela FAPEMIG – Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais

Recebido em 29/09/2006. Aceito em 07/12/2006.



## Enzima conversora de angiotensina

A enzima conversora de angiotensina apresenta dois domínios catalíticos ativos com alto grau de homologia, dependentes de zinco e sensíveis a inibidores específicos. Entretanto, a observação de que esses dois sítios apresentam constantes catalíticas e padrões de ativação por íons cloreto diferentes sugere que podem ter funções hidrolíticas distintas<sup>1</sup>.

Na maioria dos mamíferos essa enzima apresenta um peso molecular da ordem de 140–160 kDa com quantidades variáveis de carboidratos (8% a 32%)<sup>2</sup>. No entanto, existe uma outra forma, denominada ECA tecidual, de peso molecular menor, presente nos testículos contendo apenas um sítio catalítico<sup>1,2</sup>. A atividade hidrolítica da ECA é maior em substratos contendo um aminoácido aromático na penúltima posição, e ausente em substratos com prolina na penúltima posição como na Angiotensina (Ang) II. A especificidade dessa glicoproteína ácida é muito baixa, podendo hidrolisar vários substratos, agindo como dipeptidilcarboxipeptidase [Ang I, bradiginina (Bk)], tripeptidil carboxipeptidase (substância P, LH-RH, des-Arg<sup>9</sup>-Bk) e tripeptidil aminopeptidase (LH-RH)<sup>2</sup>. Por estar ancorada na membrana plasmática de células endoteliais, epiteliais, neuroepiteliais e neuronais, a ECA participa do metabolismo de peptídeos biologicamente ativos em vários tecidos com importantes repercussões funcionais<sup>2</sup>. Mais importante é a capacidade da ECA de converter a Ang I, através da remoção do dipeptídeo His-Leu da sua porção C-terminal, no potente vasoconstritor Ang II e inativar o peptídeo vasodilatador Bk. Além disso, Chappell *et al.*<sup>3</sup>, demonstraram que a ECA purificada de membrana de pulmão de cães hidrolisa a Ang-(1-7), um componente bioativo do SRA com inúmeras funções benéficas sobre o sistema cardiovascular<sup>4,5</sup>, sugerindo uma dupla função para a ECA no processamento de peptídeos angiotensinérgicos. Assim, a ECA estaria envolvida não somente na formação de Ang II, mas também na degradação da Ang-(1-7).

A Ang I e a Bk são hidrolisadas tanto pelo sítio catalítico da porção carboxil como pelo sítio da porção amino, apesar de apresentarem maior afinidade pelo sítio catalítico carboxil, enquanto o Ac-SDKP e a Ang-(1-7) parecem ser um substrato relativamente específico para o sítio da porção amino e apresentar uma ação inibitória sobre o sítio ativo da porção carboxil<sup>6</sup>. Isto indica que a ECA possui dois sítios ativos fun-

cionais com múltipla especificidade e que pode ser possível dissociar efeitos dos diferentes substratos por meio do desenvolvimento de inibidores específicos para cada sítio ativo. A importância dessa enzima está fortemente documentada pela eficácia de seus inibidores no tratamento de diferentes formas de hipertensão e na insuficiência cardíaca.

## Gravidez, hipertensão e pré-eclampsia

A gravidez pode induzir hipertensão em mulheres normotensas ou agravar a hipertensão já existente. Os distúrbios hipertensivos constituem a intercorrência clínica mais comum da gestante. Apresentam incidência de 10%, sendo responsáveis por importante morbidade materna e perinatal<sup>7</sup>. Segundo o Instituto Nacional de Saúde e Nutrição Americano, a prevalência da hipertensão crônica é de 0,5%–2,0% nas mulheres grávidas na faixa etária de 18–29 anos e de 4,6%–22,3% nas mulheres grávidas com 30–39 anos de idade<sup>8</sup>. Na gravidez, a hipertensão crônica também é definida como uma pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg. Tais níveis pressóricos devem estar presentes antes da gravidez, ou serem documentados antes da vigésima semana de gravidez, no caso de mulheres sem registro anterior de hipertensão. A hipertensão crônica na gravidez pode ser dividida em hipertensão primária (90% dos casos) e hipertensão secundária a doença renal, distúrbios metabólicos e coarctação da aorta (10% dos casos).

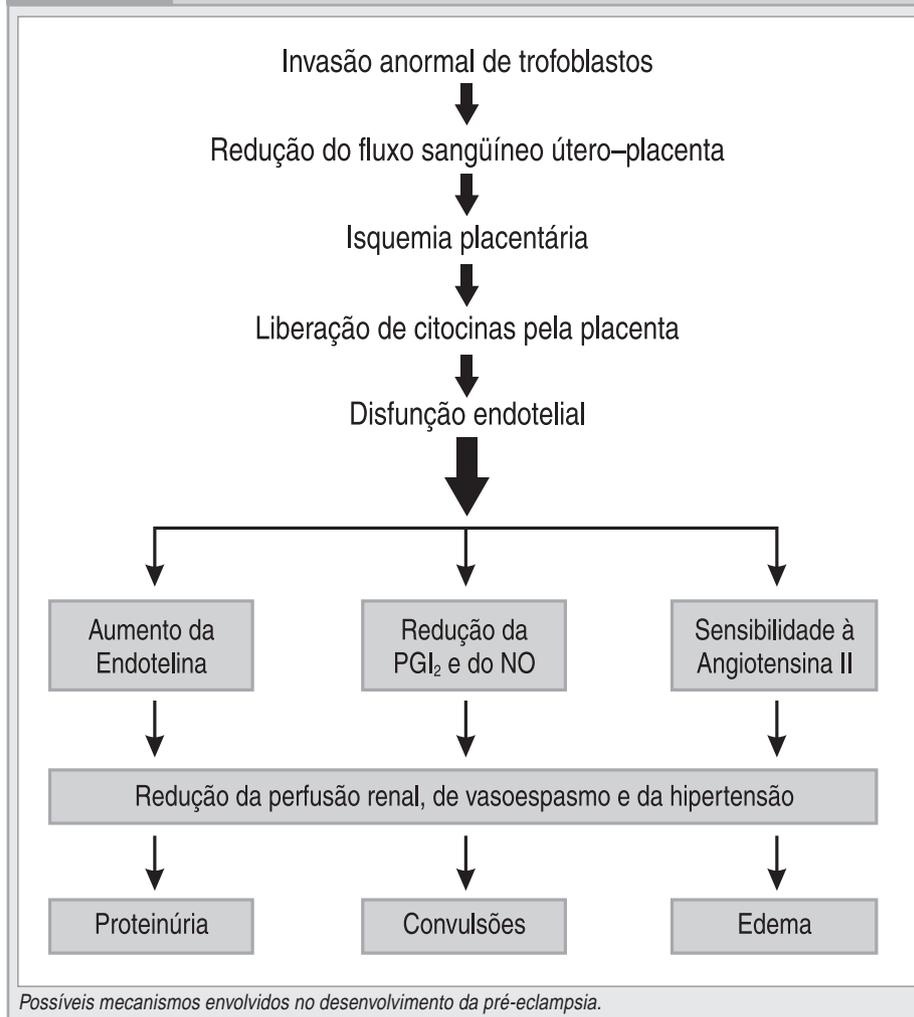
A pré-eclampsia é uma síndrome específica da gravidez de mulheres normotensas e sem história de comorbidades prévias, reconhecida desde a antiguidade como uma das importantes causas de mortalidade materna e perinatal<sup>9</sup>. É caracterizada por hipertensão e proteinúria e geralmente se manifesta da vigésima semana de gestação em diante. A pré-eclampsia é classificada segundo suas formas leve, grave e convulsiva (eclampsia), conforme o grau da hipertensão, proteinúria e ocorrência da crise convulsiva (tabela 1). O início e a evolução da pré-eclampsia é imprevisível e tanto a sua etiologia quanto a patogênese ainda são pouco entendidas<sup>10</sup>. Além disso, dentre os distúrbios hipertensivos da gravidez podemos destacar a hipertensão gestacional, caracterizada por uma elevação dos níveis pressóricos (> 140 ou > 90 mmHg) de forma transitória após a vigésima semana de gestação sem, contudo, apresentar proteinúria. Na hipertensão gestacional, 12 semanas após o

TABELA 1

### CLASSIFICAÇÃO DA PRÉ-ECLAMPSIA POR CRITÉRIOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Forma	Sintomas *	PA (mmHg)	Proteinúria	Órgãos-alvo
Leve	Ausentes	> 140/90 e < 160/110	1 ou 2+ ou 0,3 g/24 h	Inalterados
Grave	Presentes ou ausentes	> 160/110	3 ou 4+ ou > 5 g/24 h	Oligúria, retinopatia, encefalopatia
Eclampsia	Convulsões	Independente	3 ou 4+	Falência

\* Os sintomas considerados foram: escotomas visuais, cefaléia, epigastralgia e hiper-reflexia. PA = pressão arterial.

**FIGURA 1**

parto os níveis pressóricos devem retornar aos valores normais, caso contrário o quadro hipertensivo é classificado como hipertensão crônica<sup>11</sup>.

As grávidas com pressão arterial de 180/110 mmHg são pacientes portadoras de hipertensão crônica grave e essas são fortes candidatas a desenvolverem a pré-eclampsia superposta<sup>12</sup>. A pré-eclampsia superposta é definida como um aumento da pressão sistólica de 30 mmHg e da pressão diastólica de 15 mmHg, juntamente com proteinúria e edema<sup>13</sup>. Cerca de 50% das mulheres portadoras de hipertensão crônica desenvolvem a pré-eclampsia superposta e estas possuem maior risco de complicações na gestação e no período pós-parto, como edema pulmonar, falência renal e encefalopatia hipertensiva<sup>14</sup>.

Em relação à fisiopatologia da pré-eclampsia, existem várias teorias, mas a mais aceita é a da disfunção da placentação, a qual desencadeia uma reação sistêmica materna resultando em alterações no endotélio vascular materno com subsequente redução na produção de fatores relaxantes derivados do endotélio, como o óxido nítrico e a prostaciclina e aumento na produção de endotelina e tromboxano em nível local e

sistêmico (figura 1)<sup>15,16</sup>. Além disso, de acordo com estudos epidemiológicos, a pré-eclampsia pode ter um componente genético. A frequência da doença está aumentada em filhas de mulheres que apresentaram a patologia na gravidez<sup>17-19</sup>. Provavelmente, não existe um único gene envolvido na patogenia da pré-eclampsia, e sim um conjunto de polimorfismos que, juntamente com os fatores ambientais, predispõe ao desenvolvimento da doença<sup>20</sup>. Dentre os polimorfismos, podemos destacar os do sistema renina-angiotensina (SRA), uma vez que a maioria de seus componentes, como renina, angiotensinogênio, Ang I e II, ECA e os receptores da Ang II estão presentes na placenta humana<sup>21</sup>.

### **Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina**

A clonagem de genes humanos codificadores da ECA, angiotensinogênio e receptor AT<sub>1</sub>, por exemplo, levaram à descoberta de vários polimorfismos que podem estar implicados na patogênese de várias doenças cardiovasculares<sup>22</sup>.



O polimorfismo da ECA é definido pela presença (inserção, I) ou falta (deleção, D) de 287 pares de bases no intron 16 do gene localizado no cromossomo 17. Os indivíduos com um ou dois alelos D apresentam um aumento da atividade da ECA no plasma e nos tecidos de aproximadamente de 25% a 50%<sup>23,24</sup>. Rigat *et al.*<sup>23</sup> postularam que os indivíduos DD apresentam maiores níveis de ECA tecidual e plasmática que os indivíduos II. Assim, os indivíduos II teriam os menores níveis de ECA, enquanto os indivíduos ID teriam níveis intermediários dessa enzima. Não foi observada, no entanto, relação entre atividade da ECA e a pressão arterial em homens e em ratos, o que está de acordo com a idéia de que a ECA não exerce papel limitante na geração de Ang II, pelo menos em nível circulante<sup>25</sup>.

Em relação à frequência do polimorfismo da ECA, este está presente em toda a população, com diferenças étnicas marcantes. Em populações saudáveis de brancos, a frequência do alelo D varia de 0,50 a 0,63. Já entre a população negra esta frequência parece ser um pouco maior<sup>26</sup>. Entre os japoneses e chineses a frequência do alelo D varia de 0,27 a 0,40<sup>27</sup>. Pereira *et al.*<sup>28</sup> estudaram a distribuição genética do polimorfismo da ECA e do angiotensinogênio (M235T) em 382 indivíduos brasileiros de 3 subgrupos urbanos, a saber, 150 brancos (grupo I), 142 mulatos (grupo II) e 90 negros (grupo III). A classificação dos subgrupos foi baseada em coloração do abdômen, cabelo, tipo, conformação do nariz, boca e história familiar. A prevalência do genótipo DD foi de 0,43 para o grupo III, 0,34 para o grupo II e 0,28 para o grupo I. A associação genotípica DD+TT ficou mais evidente no grupo III (21%) do que no grupo I (11,3%).

Acredita-se que esta mutação no gene da ECA contribui para a variação dos níveis circulantes de ECA e que, dessa forma, o alelo D pode influenciar o risco de desenvolvimento e evolução de patologias cardiovasculares e renais<sup>29</sup>. Por outro lado, Faure-Delanef *et al.*<sup>30</sup> observaram que a afinidade da ECA pelo substrato ( $K_m$ ) não é afetada pelo genótipo. Estudos recentes sugerem que o polimorfismo da ECA tem correlação com algumas doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, infarto do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão arterial e pré-eclampsia<sup>27,31-34</sup>. Indivíduos portadores do genótipo DD apresentam um risco 10% maior de sofrerem infarto do miocárdio<sup>35</sup> e 176% mais chance de desenvolverem a doença aterosclerótica<sup>36</sup>. Alvarez *et al.*<sup>37</sup> observaram uma interação sinérgica para o desenvolvimento da doença coronariana aterosclerótica entre o alelo D e o alelo C do polimorfismo da ECA e do receptor AT<sub>1</sub>, respectivamente. Indivíduos homocigotos DD apresentam risco 79% maior de desenvolverem hipertensão arterial do que os indivíduos II<sup>38</sup>. Em outros estudos, o alelo D foi significativamente associado à hipertensão em homens, mas não em mulheres<sup>27,32</sup>. Por outro lado, Hingorami *et al.*<sup>39</sup> sugeriram que os indivíduos II e ID seriam mais susceptíveis à sensibilidade ao sal do que os DD. Vários estudos vêm mostrando uma forte associação entre o alelo D e a lesão vascular renal-hipertensiva, como na nefrosclerose hipertensiva, hipertensão associada a microalbuminúria e doença renovascular<sup>40-42</sup>. Entretanto, não há evidências consistentes de

que o genótipo DD esteja diretamente envolvido no desenvolvimento de nefropatias primárias<sup>43</sup>.

Alguns estudos revelaram que os indivíduos portadores do alelo D (DD) não apresentam alterações nos níveis circulantes de Ang II<sup>44-46</sup> e que não há diferenças entre os genótipos em resposta a Ang I exógena diante da inibição da renina<sup>44</sup>. Assim, ratos transgênicos com superexpressão da ECA possuem níveis normais de Ang II<sup>47</sup>. Entretanto, Buikema *et al.*<sup>48</sup> observaram uma conversão aumentada de Ang I em Ang II em indivíduos DD sob condições experimentais. Além disso, a resposta pressora da Ang I exógena em indivíduos DD, juntamente com um aumento dos níveis sistêmicos de Ang II, sugerindo um aumento da conversão de Ang I em Ang II, foi observada *in vivo*<sup>45</sup>.

## Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina e pré-eclampsia

Recentemente, a variabilidade genética têm sido investigada em grupos de mulheres que desenvolvem a pré-eclampsia. Existem poucos estudos que associam a pré-eclampsia a polimorfismos do SRA. Alguns autores sugerem que diferenças genéticas seriam importantes na susceptibilidade à hipertensão<sup>34,49,50</sup>. O papel do polimorfismo da ECA na etiologia da hipertensão idiopática, assim como no grupo das portadoras de pré-eclampsia, é um campo promissor na pesquisa hipertensiva.

Aparentemente, o alelo D é um marcador para o desenvolvimento da pré-eclampsia, uma vez que este alelo está presente em 65% das pacientes com esta doença contra 10,5% no grupo das mulheres normais<sup>33</sup>. Em mulheres com alto risco para o desenvolvimento da pré-eclampsia foi descrita uma associação positiva entre os níveis de ECA e a frequência do genótipo DD (78%), além de uma menor idade gestacional no momento do parto (36 semanas). Corroborando com estes dados, Gürdöl *et al.*<sup>51</sup> demonstraram uma associação positiva entre a frequência do alelo D, a pré-eclampsia e os níveis plasmáticos de ECA comparados com as mulheres II. O alelo D, além de estar associado à atividade da ECA, parece facilitar o aparecimento de trombose, reduzir a ação fibrinolítica<sup>52</sup>, reduzir o fluxo uteroplacentário e umbilical, assim como a recorrência de complicações gravídicas em mulheres com história de pré-eclampsia<sup>53</sup>. Entretanto, em uma população de mulheres Afro-Americanas portadoras de pré-eclampsia não houve correlação do alelo D com o desenvolvimento dessa patologia<sup>49</sup>. Huang *et al.*<sup>34</sup> investigaram em um grupo de 60 mulheres portadoras de pré-eclampsias esse polimorfismo e sua relação com a concentração plasmática de Ang II. Esse estudo revelou que 55% das mulheres apresentavam o genótipo II, 26,7% o ID e 18,3% o genótipo DD. Nesse grupo de pacientes, o alelo I apresentou uma frequência de 0,7 contra 0,3 no grupo de mulheres grávidas normotensas. Já a Ang II mostrou-se mais elevada no grupo das pacientes DD portadoras de pré-eclampsia quando comparadas com as mulheres controles. Os outros genótipos, ID e II, no grupo das mulheres com pré-eclampsia não apresentaram diferenças em relação à concentração da Ang II do controle.



Seremack *et al.*<sup>50</sup> também descreveram uma ocorrência significativa do alelo I (II) no grupo de pacientes portadoras de pré-eclampsia. Nesse trabalho, o alelo I estava presente em 47,2% das mulheres com pré-eclampsia contra 41,4% nas mulheres controle.

Merrill *et al.*<sup>54</sup> analisaram o SRA na gravidez de mulheres normotensas e nas portadoras de pré-eclampsia. Esse estudo revelou que os níveis de Ang I, Ang II, Ang-(1-7) e a renina plasmática estavam elevados nas grávidas normais. Já entre as mulheres com pré-eclampsia, a Ang-(1-7) estava significativamente reduzida enquanto a Ang II estava elevada. Esses dados sugerem que o desequilíbrio entre a Ang II e a Ang-(1-7) é um fator importante para o desenvolvimento da hipertensão nas grávidas. Huang *et al.*<sup>34</sup> em estudo envolvendo o polimorfismo da ECA em mulheres grávidas normotensas e em portadoras

de pré-eclampsia, observaram que a concentração da Ang II em mulheres pré-eclâmplicas com genótipo DD estava aumentada.

Desta maneira, alguns estudos sugerem que o alelo I seria um fator de predisposição para o desenvolvimento da pré-eclampsia<sup>34,50</sup>, enquanto outros relatos apontam o alelo D como um forte marcador para o desenvolvimento da pré-eclampsia<sup>33,55</sup>, ilustrando a controvérsia ainda existente em relação ao polimorfismo da ECA e sua relação com a pré-eclampsia. O mesmo é válido para a participação do SRA nos diferentes genótipos do polimorfismo da ECA na etiologia da pré-eclampsia. Novos estudos envolvendo um número maior de pacientes, e que levem em consideração variações relacionadas à etnia, são obviamente necessários para estabelecer o potencial do polimorfismo da ECA como marcador de risco para pré-eclampsia.

## Referências bibliográficas

- BADER, M.; PAUL, M.; FERNANDEZ-ALFONSO, M.; KALING, M.; GANTEN, D. A molecular biology and biochemistry of the renin-angiotensin system. In: SWALES, J.D. (Ed). **Textbook of hypertension**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
- FERRARIO, C.M.; BARNES, K.L.; BLOCK, C.H.; BROSNIHAN, K.B.; DIZ, D.I.; KHOSLA, M.C.; SANTOS, R.A.S. Pathways of angiotensin formation and function in the brain. **Hypertension**, v. 15, p. 113–119, 1990.
- CHAPPELL, M.C.; IYER, S.N.; DIZ, D.I.; FERRARIO, C.M. Metabolism of angiotensin-(1-7) by angiotensin-converting enzyme. **Hypertension**, v. 31, p. 362–367, 1998.
- FERREIRA, A.J.; SANTOS, R.A.S. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 38, p. 499–507, 2005.
- PAULA, R.D.; LIMA, C.V.; KHOSLA, M.C.; SANTOS, R.A.S. Angiotensin-(1-7) potentiates the hypotensive effect of bradykinin in conscious rats. **Hypertension**, v. 26, p. 1154–1159, 1995.
- DEDDISH, P.A.; MARCIC, B.; JACKMAN, H.L.; WANG, H.Z.; SKIDGEL, R.A.; ERDOS, E.G. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Angiotensin-(1-7) and Keto-ACE. **Hypertension**, v. 31, p. 912–917, 1998.
- CABRAL, A.C.; DINIZ, S.S. O pré-natal. In: **Obstetrícia**. Imprensa Oficial, Minas Gerais, 1998, p. 17–29.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Hypertension in pregnancy. **Technical Bulletin**, n. 219, 1996.
- SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **Lancet**, n. 365, p. 785–799, 2005.
- PAGE, N.M. The endocrinology of pre-eclampsia. **Clin. Endocrinol.**, v. 57, p. 413–423, 2002.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **Am. J. Obst. Gynecol.**, v. 183, p. S1–S22, 2000.
- SIBAI, B.M. Treatment of hypertension in pregnant women. **N. Engl. J. Med.**, v. 335, p. 257–265, 1996.
- WITLIN, A.G.; SIBAI, B.M. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia. **Obstet. Gynaecol.**, v. 92, p. 883–889, 1998.
- CUNNINGHAM, F.G.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP, L.C.; HAUTH, J.C.; WENSTROM, K.D. Hypertensive disorders in pregnancy. In: **Williams obstetrics**. New York: Mc Graw-Hill, 2001. p. 567–618.
- SAFLAS, A.F.; OLSON, D.R.; FRANK, A.L.; ATRASH, H.K.; POKRAS, R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 163, p. 460–465, 1990.
- BOLTE, A.C.; VAN GEIJN, H.P.; DEKKER, G.A. Pathophysiology of preeclampsia and the role of serotonin. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 95, p. 12–21, 2001.
- SUTHERLAND, A.; COOPER, D.W.; HOWIE, P.W. The incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclâmptics and controls. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 88, p. 785–791, 1981.
- COOPER, D.W.; HILL, J.A.; CHESLEY, L.C.; BRYANS, C.I. Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 95, p. 644–653, 1988.
- WARD, K.; HATA, A.; JEUNEMAITRE, X. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. **Nature Gen.**, v. 4, p. 59–61, 1993.
- KAPLAN, N.M. Hypertension with pregnancy and the pill. In: **Clinical Hypertension**. Williams & Wilkins, 1998. p. 323–344.
- JONG, C.L.; DEKKER, G.A.; SIBAI, B.M. The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. A review. **Clin. Perinatol.**, v. 18, p. 683–711, 1991.
- DANSER, A. H.; SCHUNKERT, H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 410, p. 303–316, 2000.
- RIGAT, B.; HUBERT, C.; ALHENC-GELAS, F.; CAMBIEN, F.; CORVOL, P.; SOUBRIER, F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **J. Clin. Invest.**, v. 86, p. 1343–1346, 1990.
- SCHUNKERT, H.; HENSE, H.W.; GIMENEZ-ROQUEPLO, A.P.; STIEBER, J.; KEIL, U.; RIEGGER, G.A.J.; JEUNEMAITRE, X. The angiotensinogen T235 variant and the use of anti-hypertensive drugs in a population based cohort. **Hypertension**, v. 29, p. 628–633, 1997.
- KREUTZ, R.; HUBNER, N.; GANTEN, D.; LINDPAINTER, K. Genetic linkage of the ACE gene to plasma angiotensin-converting enzyme activity but not blood pressure: a quantitative trait locus confers identical complex phenotypes in human and rat hypertension. **Circulation**, v. 92, p. 2381–2384, 1995.
- BARLEY, J.; BLACKWOOD, A.; CARTER, N.D.; CREWS, D.E.; CRUICKSHANK, J.K.; JEFFREY, S.; OGUNLESI, A.O.; SAGNELLA, G.A. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. **J. Hypertens.**, v. 12, p. 955–957, 1994.
- HIGAKI, J.; BABA, S.; KATSUYA, T.; SATO, N.; ISHIKAWA, K.; MANNAMI, T.; OGATA, J.; OHIGARA, T. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men. The Suita Study. **Circulation**, v. 101, p. 2060–2065, 2000.
- PEREIRA, A.C.; MOTA, G.A.; BENSENOR, I.; LOTUFO, P.A.; KRIEGER, J.E. Effect of race, genetic population structure, and genetic models in two-locus association studies: clustering of functional renin-angiotensin system gene variants in hypertension association studies. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, p. 1421–1428, 2001.
- CAMBIEN, F.; POIRER, O.; LECERF, L.; EVANS, A.; CAMBOU, J.P.; ARVELIER, D.; LUC, G.; BARD, J.M.; BARA, L.; RICARD, S.; TIRET, L.; AMOUYEL, P.; ALHENC GELAS, F.; SOUBRIER, F. Deletion polymorphism in the gene for converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. **Nature**, v. 359, p. 641–644, 1992.
- FAURE-DELANEF, L.; BAUDIN, B.; BENETEAU-BURNAT, B.; BEAUDOIN, J.C.; GIBOUDEAU, J.; COHEN, D. Plasma concentration, kinetic constants, and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in centenarians. **Clin. Chem.**, v. 44, p. 2083–2087, 1998.
- MARIAN, A.J.; YU, Q.T.; WORKMAN, R.; GREVE, G.; ROBERTS, R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. **Lancet**, v. 342, p. 1085–1086, 1993.
- O'DONNELL, C.J.; LINDPAINTER, K.; LARSON, M.G.; RAO, V.S.; ORDOVAS, J.M.; SCHAEFER, E.J.; MYERS, R.H.; LEVY, D. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not in women in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 97, p. 1766–1772, 1998.
- ZHOU, N.; YU, P.; CHEN, J.; HUANG, H.; JIANG, S. Detection of insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in preeclampsia. **Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi**, v. 16, p. 29–31, 1999.
- HUANG, Y.; LIAO, B.; SUN, X. Study on the relation between the angiotensin converting enzyme gene and pregnancy induced hypertension. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, v. 36, p. 15–17, 2001.
- KEAVENEY, B.; MCZENIE, C.; PARISH, S.; PALMER, A.; CLARK, S.; YOUNGMAN, L.; DÉLEPINE, M.; LATHROP, M.; PETO, R.; COLLINS, R. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarction Survival Collaborators. **Lancet**, v. 355, p. 434–442, 2000.
- STAESSEN, J.A.; WANG, J.G.; GINOCCHIO, G.; PETROV, V.; SAAVEDRA, A.P.; SOUBRIER, F.; VLIETINCK, R.; FAGARD, R. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. **J. Hypertens.**, v. 15, p. 1579–1592, 1997.



37. ALVAREZ, R.; REGUERO, J.R.; BATALLA, A.; IGLESIAS-CUBERO, G.; CORTINA, A.; ALVAREZ, V.; COTO, E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor I polymorphisms association with early coronary disease. **Cardiovasc. Res.**, v. 40, p. 375–379, 1998.
38. HIGASHIMORI, K.; ZHAO, Y.; KAMITAMI, A.; KATSUYA, T.; NAKURA, J.; MIKAMI, H.; OGIHARA, T. Association analysis of a polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with essential hypertension in the Japanese population. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 191, p. 399–404, 1993.
39. HINGORANI, A.D.; JIA, H.; STEVENS, P.A.; HOPPER, R.; DICKERSON, J.E.C.; BROWN, M.J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. **J. Hypertens.**, v. 13, p. 1602–1609, 1995.
40. PONTREMOLI, R.; SOFIA, A.; TIROTTA, A.; RAVERA, M.; NICOLELLA, C.; VIAZZI, F.; BEZANTE, G.P.; BORGIA, L.; BOBOLA, N.; RAVAZALLO, R.; SACCHI, G.; DEFERRARI, G. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 7, p. 2550–2558, 1996.
41. MISSOURIS, C.G.; BARLEY, J.; JEFFREY, S.; CARTER, N.D.; SINGER, D.R.J.; MACGREGOR, G.A. Genetic risk for renal artery stenosis: association with deletion polymorphism in angiotensin I-converting enzyme gene. **Kidney Int.**, v. 49, p. 539–537, 1996.
42. FERNANDEZ-LAMA, P.; POCH, E.; ORIOLA, J.; BOTEY, A.; COLL, E.; DARNELL, A.; RIVERA, F.; REVERT, L. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephro-angiosclerosis. **Kidney Int.**, v. 53, p. 1753–1757, 1998.
43. NAVIS, G.; VAN DER KLEIJ, F.G.; DE ZEEUW, D.; DE JONG, P.E. Angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism and renal disease. **J. Mol. Med.**, v. 77, p. 781–791, 1999.
44. LACHURIÉ, M.L.; AZIZI, M.; GUYEME, T.T.; ALHENC-GELAS, F.; MÉNARD, J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. **Circulation**, v. 91, p. 2933–2942, 1995.
45. UEDA, S.; MORTON, J.J.; CONNELL, J.M.C.; ELLIOTT, H.L. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with deletion genotype DD for angiotensin-converting enzyme. **Hypertension**, v. 25, p. 1266–1269, 1995.
46. VAN DIJK, M.A.; KROON, I.; KAMPER, A.M.; BOOMSMA, F.; DANSER, A.H.J.; CHANG, P.C. The angiotensin converting enzyme gene polymorphism and responses to angiotensins and bradykinin in the human forearm. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 35, p. 484–490, 2000.
47. PINTO, Y.M.; TIAN, X.L.; GOHLKE, P.; UNGER, T.; PAUL, M. A 40-fold increase in cardiac angiotensin converting enzyme activity fails to increase local angiotensin II concentrations. **Circulation**, v. 98, p. 1–392, 1998.
48. BUIKEMA, H.; PINTO, Y.M.; ROOKS, G.; GRANDJEAN, J.G.; SCHUNKERT, H.; VAN GILST, W.H. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting gene is related to phenotypic differences in human arteries. **Eur. Heart J.**, v. 17, p. 787–794, 1996.
49. TAMURA, T.; JOHANNING, G.L.; GOLDENBERG, R.L.; DUBARD, M.B. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on pregnancy outcome, enzyme activity, and zinc concentration. **Obstet. Gynecol.**, v. 88, p. 497–502, 1996.
50. SEREMACK, A.; DREWS, K.; CHMARA, E.; MROZIKIEWICS, A. Polymorphism of gene angiotensin converting enzyme in pregnancy induced hypertension. **Ginekol. Pol.**, v. 72, p. 605–610, 2001.
51. GURDOL, F.; ISBILEN, E.; YILMAZ, H.; ISBIR, T.; DIRICAN, A. The association between preeclampsia and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. **Clin Chim Acta**, v. 341, p. 127–131, 2004.
52. MELLO, G.; PARRETTI, E.; GENSINI, F.; STICCHI, E.; MECACCI, F.; SCARSELLI, G.; GENUARDI, M.; ABBATE, R.; FATINI, C. Maternal-fetal flow, negative events and preeclampsia: role of ACE (I/D) the polymorphism. **Hypertension**, v. 4, p. 932–937, 2003.
53. MELLO, G.; PARRETTI, E.; FATINI, C.; RIVIELLO, C.; GENSINI, F.; MARCHIONNI, M.; SCARSELLI, G.F.; GENSINI, G.F.; ABBATE, R. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. **Hypertension**, v. 45, p. 86–91, 2005.
54. MERRILL, D.C.; KAROLY, M.; CHEN, K.; FERRARIO, C.M.; BROSNIHAN, B. Ang-(1-7) in normal and preeclamptic pregnancy. **Endocrine**, v. 18, p. 239–245, 2002.
55. ZHU, M.; XIA, Y.; CHENG, W. Study on a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in pregnancy induced hypertension. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, v. 33, p. 83–85, 1998.

# NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A **Revista Hipertensão** é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) catalogada na base de dados BIREME-LILACS.

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

## Formatação dos artigos

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

Para orientar o autor quanto ao tamanho do texto diagramado, é importante lembrar que, seguidas as orientações acima, duas páginas completas de texto em word correspondem a um página completa de texto da Revista diagramada (cerca de 5.700 caracteres – incluindo os espaços)

## Estrutura dos artigos

Os artigos devem ser enviados da seguinte forma:

### Na primeira página

Devem constar o título completo do artigo (em português e inglês) e nome completo dos autores e suas afiliações institucionais, além do nome da(s) instituição(ões) que financia os projetos de pesquisa do(s) autor(es).

### Na segunda página

Devem constar o resumo em português (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços) e palavras-chave.

### Na terceira página

Devem constar o abstract em inglês (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços) e key words.

### A partir da quarta página

O autor deve redigir o artigo respeitando a quantidade de páginas solicitadas pelo editor, indicando as referências bibliográficas numericamente e formatadas sobrescritas. Caso forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Ex.: 7–10). Caso haja digitação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Ex.: 15,19,23,27).

### Tabelas

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

### Figuras e Imagens

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

## Referências bibliográficas

Devem seguir as normas da ABNT, conforme explicado a seguir:

As referências devem ser organizadas em **ordem alfabética** (sistema autor-data) ou **com numeração seqüencial** (sistema numérico), na ordem em que a citação aparece no texto. Devem ser digitadas em espaço simples e separadas entre si por espaço duplo.

As **citações de autores**, no texto, devem ser indicadas em **letras maiúsculas e minúsculas** e, quando estiverem entre parênteses, devem ser em letras maiúsculas (ver na seção 3.7 das Diretrizes).

### Livro

HUTCHINSON, J. **Biological determinants of sexual behavior**. Toronto: Toronto University Press, 1974.

### Capítulo de Livro

DAVIDSON, J. M. The psychobiology of sexual experience. In: DAVIDSON, J. M.; DAVIDSON, R. J. (Ed). **The psychobiology of consciousness**. New York: Plenum Press, 1980. p. 271–332.

**Obs:** Mais de três autores: **citar o primeiro, seguido da expressão et al.** (e outros) ou **citar todos os autores**.

Ex.: AGMO, A et al.

### Revista (Artigos de Periódicos)

AGMO, A. Cholinergic mechanisms and sexual behavior in male rabbits. **Psychopharmacology**, v.1, p.43–45, 1976.

AGMO, A.; PAREDES, R.; FERNÁNDEZ, H. Differential effects of GABA transaminase inhibitors on sexual behavior, locomotor activity, and motor execution in the male rat. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.28, n. 5, p.47-52, 1987.

### In press ou no Prelo

TIAN, D; ARAKI, H; STAHL, E; BERGELSON, J; KREITMAN, M. Signature of balancing selections in Arabidopsis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 2002. In press.

### Obs:

- 1) Abreviar título de revista **com mais de uma palavra** e colocar ponto nas abreviações. Ex. **Pharmacol. Biochem. Behav.**
- 2) Não abreviar título de uma palavra. Ex.. **Psychopharmacology**
- 3) Colocar um espaço após a pontuação dos elementos da referência.

### Dissertação (Mestrado) / Tese (Doutorado)

GOULART, F. C. **Efeitos da administração pré-natal de uma antagonista GABA A: avaliação comportamental, bioquímica e morfológica da prole de ratos**. 180 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

Nota: Usar **Ph. D. Thesis** para Tese estrangeira, e **Mater Thesis** para Dissertação de Mestrado.

### Evento

#### Trabalho apresentado em evento

TIMENETSKY, J. Rods and cocci adherence on mycoplasma colonies. In: GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, 97., 1997, Miami Beach. **Abstracts..** Washington: American Society for Microbiology, 1997. p.284, res. G-31.

#### Trabalho de evento publicado em periódico

AMARANTE, J. M. B. Marcadores sorológicos do vírus b da hepatite em pacientes com aids. **Rev. Soc. Bras. Med.**, v. 20, p. 41, 1987. Suplemento. Apresentado no Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 23., 1987, Curitiba.



# AGENDA

## 2007

### ■ 28/04 a 30/04

#### **XXVIII CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – SOCESP**

Local: ITM Expo – São Paulo, SP  
Presidente: Dr. Leopoldo Soares Piegas  
Tel.: (11) 3179-0044  
E-mail: socesp@socesp.org.br

### ■ 21/05 a 25/05

#### **CONGRESSO MUNDIAL DE NEFROLOGIA 2007**

Local: Riocentro – Rio de Janeiro, RJ  
Presidentes: Dr. William G. Couser  
Dr. Mohamed H. Sayegh  
Presidente do Comitê de Organização Local:  
Dr. Nestor Schor  
Tel.: (11) 5579-1242 – Fax: (11) 5573-6000  
E-mail: secret@sbn.org.br  
Home Page: www.wcn2007.org

### ■ 06/05 a 10/05

#### **XVII ENCONTRO CIENTÍFICO DA SOCIEDADE INTERAMERICANA DE HIPERTENSÃO – IASH**

Local: Loews Miami Beach Hotel – Miami, FL, EUA  
Presidente: Dr. Ernesto L. Schiffrin  
Correspondência: IASH-COSEHC – PO Box 5097  
Winston-Salem, NC 27157 USA  
Fax: 336-716-6644  
Home Page: www.cosehc.org/iasch

### ■ 19/05 a 22/05

#### **XXII ENCONTRO CIENTÍFICO ANUAL DA SOCIEDADE NORTE-AMERICANA DE HIPERTENSÃO – ASH**

Local: Hyatt Regency Chicago – Chicago, IL, EUA  
Home Page: www.ash-us.org/annual\_meeting

### ■ 13/06 a 16/06

#### **XVII CONGRESSO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL**

Local: Hotel Serrano – Gramado, RS  
Tel.: (51) 3061-2957  
E-mail: inscricoes@abev.com.br

### ■ 16/08 a 18/08

#### **XV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**

Local: Centro de Convenções de Pernambuco Recife, PE  
Presidente: Dr. Hilton Chaves  
Tel.: (81) 3302-6222  
E-mail: luckeventos@luckviagens.com.br  
Home Page: www.sbh.org.br/sbh2007

### ■ 7/9 a 11/9

#### **CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA**

Local: Transamérica Expo Center – São Paulo, SP  
Presidente: Dr. José Antonio Franchini Ramires  
Tel.: (21) 3478-2751 – Fax: (21) 3478-2755  
E-mail: cerj@cardiol.br  
Home Page: congresso.cardiol.br/62

### ■ 7/9 a 11/9

#### **CONGRESSO PERNANBUCANO DE CARDIOLOGIA**

Local: Summerville Beach Resort Hotel  
Porto de Galinhas, PE

### ■ 29/11 a 1/12

#### **I CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE HIPERTENSÃO E OBESIDADE**

Local: Hotel Intercontinental – Rio de Janeiro, RJ  
Presidentes: Dra. Andréa Araújo Brandão  
Dr. Ayrton Pires Brandão  
Dr. Walmir Coutinho  
Tel.: (21) 3478-2749 – E-mail: cerj@cardiol.br