

HIPERTENSÃO

ISSN-1809-4260

- Efeitos do estrógeno no sistema cardiovascular
- Aspectos fisiopatológicos: estrogênios, menopausa e terapia hormonal
- Caso clínico: Hipertensão arterial associada a disautonomia
- Eventos adversos a anti-hipertensivos: qual a real incidência?
- Climatério, hipertensão arterial e qualidade de vida: efeitos do treinamento aeróbico e da terapia hormonal
- Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona: indicações clínicas e abordagem da hiperpotassemia e do aumento da creatinina

■ VOLUME 10
■ Nº 4 ■ 2007

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



EDITORIAL

EDITORIAL



Controle rigoroso da PA: uma exigência cada vez maior

Com a persistente expansão do tempo de sobrevivência do ser humano, as populações de idosos (> 60 anos) ou em faixas etárias ainda mais avançadas (> 70 anos) vêm crescendo em ritmo já quase exponencial.

Entretanto, com essa evolução tão favorável, os benefícios alcançados passaram a ser confrontados com repercussões preocupantes, como a maior incidência de enfermidades crônicas e degenerativas, responsáveis por altas taxas de incapacitação funcional e de morbi-mortalidade.

Inserida nesse contexto, a Hipertensão Arterial tem sido considerada um importante fator de risco de complicações cardiovasculares e é freqüentemente tida como elemento agravante de outras entidades clinicamente relevantes, a exemplo do diabetes. Aliás, analisada em conjunto com a presença de diabetes tipo 2, dislipidemia, sobrepeso/obesidade e outras alterações, a Hipertensão faz parte do quadro mais bem conhecido como Síndrome Metabólica, hoje classificada como causa principal de muitos transtornos, incluindo o risco aumentado de óbito, entre homens e mulheres em idades maiores.

Observa-se, em paralelo, que tais populações sofrem também o impacto de problemas mais diretamente relacionados à queda dos níveis de hormônios essenciais: estrogênio, na mulher, e testosterona, no homem.

Em princípio, a reposição hormonal seria a conduta de escolha. Na prática, porém, nota-se que essa medida é freqüentemente relacionada a aumento da ocorrência de quadro hipertensivo, além de maior risco de câncer de mama, no sexo feminino, e de câncer de próstata, no masculino.

Diante da complexidade desse horizonte, a presente edição da revista HIPERTENSÃO focaliza aspectos práticos da terapêutica hormonal de reposição e analisa as implicações de eventos adversos decorrentes do uso de certos agentes anti-hipertensivos.

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora



ÍNDICE

Efeitos do estrógeno no sistema cardiovascular	124
Aspectos fisiopatológicos: estrogênios, menopausa e terapia hormonal	131
Caso clínico: Hipertensão arterial associada a disautonomia	135
Eventos adversos a anti-hipertensivos: qual a real incidência?	138
Climatério, hipertensão arterial e qualidade de vida: efeitos do treinamento aeróbico e da terapia hormonal	144
Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona: indicações clínicas e abordagem da hiperpotassemia e do aumento da creatinina	152

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**

EDITORIA

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)

DRA. FRIDA LIANE PLAVNIK (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

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

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Vice-Presidente

Dr. Fernando Nobre

Tesoureiro

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Secretários

Dra. Frida Liane Plavnik

Dr. Hilton Chaves

Presidente Anterior

Dr. Robson A. Souza dos Santos

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.

Dra. Dulce Elena Casarini

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo C. Vasquez

Dr. Fernando Almeida

Dr. Fernando Nobre

Dr. Hilton Chaves

Dr. José Eduardo Krieger

Dr. José Márcio Ribeiro

Dra. Luiz Aparecido Bortolotto

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Dra. Maria José Campagnole

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Robson A. S. Santos

Dr. Wille Oigman



MÓDULO TEMÁTICO

Efeitos do estrógeno no sistema cardiovascular

Estrogen effects on the cardiovascular system

Autoras:

Graziela Scialanti Ceravolo

Mestre em Farmacologia e Doutoranda do Departamento de Farmacologia, Grupo de Hipertensão Arterial, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

Rita C. Tostes

Professora Associada do Departamento de Farmacologia, Grupo de Hipertensão Arterial, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

Zuleica Bruno Fortes

Professora Titular do Departamento de Farmacologia, Grupo de Hipertensão Arterial, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

Maria Helena Catelli de Carvalho*

Professora Titular do Departamento de Farmacologia, Grupo de Hipertensão Arterial, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

Palavras-chave: estrógeno, músculo liso vascular, endotélio, óxido nítrico, reatividade vascular.

Key words: estrogen, vascular smooth muscle cells, endothelium, nitric oxide, vascular reactivity.

*Endereço para correspondência:

Departamento de Farmacologia, Grupo de Hipertensão Arterial, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo
Av. Professor Lineu Prestes, 1.524 – sala 213
05508-900 – São Paulo – SP
Fax: (11) 3091-7433
E-mail: mhcarval@icb.usp.br

Financiado por FAPESP, CNPq, CAPES.
Recebido em 08/06/2007. Aceito em 13/09/2007.

Resumo

Estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais vêm demonstrando que a incidência de doenças cardiovasculares aumenta com a menopausa. Demonstrou-se também que, em geral, indivíduos ou animais do sexo masculino são mais responsivos a agentes vasoconstritores e têm pressão arterial mais elevada que os do sexo feminino. O estrógeno exerce uma gama variada de efeitos biológicos que podem contribuir para os seus aparentes efeitos benéficos, incluindo efeitos favoráveis no perfil lipídico, atividade antioxidante, aumento da fibrinólise e uma série de ações na vasculatura. No presente artigo, faz-se uma revisão breve dos dados que evidenciam os efeitos do estrógeno na reatividade vascular e o papel do endotélio na mesma. Adicionalmente, dados recentes sobre os mecanismos moleculares dos efeitos do estrógeno, principalmente sobre os fatores derivados do endotélio, como óxido nítrico, endotelina-1, angiotensinas (angiotensina II e a angiotensina-(1-7)) e espécies reativas do oxigênio, são discutidos ao lado do polimorfismo de genes que regulam os receptores de estrógeno na vasculatura.

Summary

Epidemiological, clinical and experimental studies have suggested that the incidence of cardiovascular disease increases with menopause. Sexual dimorphism has been demonstrated in blood pressure levels and in the vascular reactivity, men and male animals being more responsive to contractile agents and having higher blood pressure levels. Estrogen has a multitude of biological effects that may account for its apparent cardiovascular benefits, including favorable effects on lipid profile, antioxidant activity, enhanced fibrinolysis, and a series of actions on the vasculature. In this article we briefly review data which highlight the effects of estrogens in vascular reactivity and the role of endothelium on it. Furthermore, recent data about the molecular mechanisms of estrogen effects mainly on endothelium-derived products such as nitric oxide, endothelin-1, angiotensins such as angiotensin II and angiotensin-(1-7), aradonic acid metabolites and oxygen reactive species as well as the polymorphism in the estrogen receptor genes on the vasculature are discussed.



Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prevalência de doenças cardiovasculares em indivíduos de 30 a 45 anos é maior em homens do que em mulheres da mesma idade¹. As doenças cardiovasculares também são mais prevalentes em mulheres na menopausa do que em mulheres no período pré-menopausa, o que sugere um efeito protetor dos hormônios femininos sobre o sistema cardiovascular^{2,3}. Além disso, estudos experimentais e clínicos sugerem que a reposição hormonal pode reduzir doenças cardiovasculares em mulheres na menopausa^{4,5}. Entretanto, alguns estudos clínicos, como *Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS)* e *Women's Health Initiative* não confirmaram os efeitos benéficos da reposição hormonal sobre o sistema cardiovascular de mulheres menopausadas^{2,6,7}. Sugere-se que esses achados negativos quanto aos efeitos da reposição hormonal sobre o sistema vascular estejam relacionados com o número de mulheres estudadas, a idade avançada das mesmas e o tipo de reposição associada com a progesterona². Diante dessa diversidade de informações, esta revisão tem o objetivo de reunir estudos experimentais e clínicos que descrevam os efeitos dos hormônios sexuais femininos, em especial o estrógeno, sobre o sistema cardiovascular e os efeitos genômicos e não-genômicos desses hormônios sobre as células endoteliais e o músculo liso vascular.

Diferenças sexuais na reatividade vascular

Vem sendo descrito em estudos experimentais e clínicos que a reatividade vascular a agentes contráteis é maior em homens do que em mulheres da mesma idade^{8,9,11}. Descreve-se ainda que a castração dos animais do sexo masculino não altera a reatividade vascular, mas a ovariectomia aumenta a contração de vasos sanguíneos em fêmeas^{12,13}. Foi observado em nosso laboratório e também por outros grupos de pesquisa que a reposição com estrógeno restaura a reatividade vascular a agentes vasoconstritores (Angiotensina II – Ang II) e relaxantes dependentes do endotélio (acetilcolina e bradicinina) em fêmeas, sugerindo que exista uma modulação direta da resposta vascular pelo estrógeno, provavelmente por sua atuação em receptores presentes nas células vasculares^{14,4}.

Receptores de estrógeno e seus efeitos no sistema vascular

Com o uso de estrógenos marcados radioativamente foi observada a presença de receptores intracelulares para esteróides em células do sistema endócrino¹⁵. Os receptores para estrógeno (RE) e para todas as classes de hormônios esteróides, como a testosterona e a progesterona, são classificados como receptores intracelulares e classicamente definidos como ativadores de fatores de transcrição nuclear. A ativação desses receptores por seus agonistas afeta a expressão gênica por atuarem em seqüências específicas de genes-alvos e por modularem os eventos transcripcionais. É importante ressaltar que a transcrição gênica pode ser regulada tanto positiva quanto negativamente pelos hormônios

esteróides. A descoberta desses receptores intracelulares levou, portanto, à descrição dos efeitos a longo prazo dos esteróides ou dos efeitos descritos como genômicos¹⁵.

Em células do sistema vascular estão descritos principalmente dois subtipos de receptores para estrógeno (RE- α e RE- β)¹⁶⁻¹⁷. Nessas células o estrógeno se difunde pela membrana plasmática, formando um complexo com os receptores citosólicos ou nucleares; este complexo então se liga à cromatina, estimula a transcrição e induz seus efeitos genômicos, como crescimento de células endoteliais¹⁸. Nestas células, o 17 β -estradiol (E2) induz a fosforilação e ativação de proteínas MAP quinase (MAPK – *mitogen-activated protein kinase*) e a proliferação de células endoteliais. Por outro lado, em MLV o E2 inibe a atividade da MAPK e inibe o crescimento e proliferação dessas células^{19,20}. O estrógeno também antagoniza o efeito de outros promotores de crescimento, como Ang II no músculo liso vascular (MLV), pela ativação de fosfatases²¹. A progesterona, por sua vez, também inibe o crescimento de células do MLV e ainda facilita as ações do estrógeno³.

Entretanto, nem todos os efeitos dos hormônios sexuais podem ser explicados pela ativação de receptores intracelulares, de forma que foram descritos RE localizados na superfície da membrana celular. Com o uso de microscopia confocal e estudos de citometria de fluxo, foi demonstrado que células endoteliais apresentam RE de membrana, detectados com o uso de ligantes de RE não-permeáveis à célula. A ativação desses receptores pelo estrógeno está relacionada com seus efeitos a curto prazo, ou não-genômicos, e com a ativação de vias de sinalização que envolvem, por exemplo, inibição aguda da contração vascular^{3,9,22}.

Já a progesterona atuando em seus receptores de membrana pode ter efeitos diretos ou então modificar os efeitos do estrógeno sobre a contração vascular^{3,9,22}.

As ações não-genômicas dos hormônios sexuais sobre os vasos sanguíneos incluem desde alterações ou modulação do balanço de íons e da expressão de receptores em células do MLV e ainda a modulação da liberação e da atividade de fatores derivados do endotélio. É importante salientar que os efeitos induzidos pela ação dos hormônios sexuais em vasos sanguíneos vão depender do leito vascular e da espécie animal em questão, demonstrando uma heterogeneidade nas ações modulatórias dos hormônios na função vasomotora^{23,18}. Por exemplo, vem sendo descrito que o estrógeno na aorta de ratos pode tanto causar relaxamento dependente ou não-dependente do endotélio, mas em arteríolas mesentéricas o relaxamento é independente do endotélio. Além disso, o óxido nítrico (NO) contribui de maneira importante para a vasodilatação causada pelo estrógeno em aortas isoladas, enquanto em artérias cerebrais a vasodilatação é dependente de NO e de metabólitos da ciclooxigenase (COX).

As diferenças nos mecanismos envolvidos nas ações do estrógeno nos leitos vasculares podem refletir contribuições diferentes na regulação do tônus vascular. Sugere-se também que determinadas patologias podem alterar a expressão de RE em leitos vasculares e ainda que a alteração da expressão de RE pode levar ao funcionamento anormal dos vasos¹⁷.





Polimorfismo nos receptores de estrógeno e doenças cardiovasculares

Recentemente vários estudos populacionais vêm sendo desenvolvidos com a intenção de relacionar variações genéticas na expressão de REs e a sensibilidade de determinados tecidos às ações do estrógeno e doenças cardiovasculares²⁴. Um caso comumente citado é o de um homem jovem que apresentava uma mutação nos genes dos REs, o que causava resistência às ações do estrógeno e o desenvolvimento prematuro de aterosclerose²⁵. A partir deste, vários estudos têm investigado um possível polimorfismo em um único nucleotídeo do RE α que poderia levar a uma série de alterações em parâmetros bioquímicos e clínicos que tornariam homens mais propensos ao desenvolvimento de doenças do sistema cardiovascular^{26,27}. Vários estudos descrevem que polimorfismos localizados no intron-1 do gene RE α (PvuII c.454-397T>C e XbaI c.454-351 A>G) podem ter importância funcional.

De fato, Shearman *et al.* (2003) demonstraram em uma pequena população que homens com variante PvuII C têm chances três vezes maior de desenvolver doenças cardiovasculares²⁸ e infarto do miocárdio²⁹. Em outro estudo, homens com variante PvuII apresentavam maior lesão aterosclerótica e aumento de calcificações nas placas de ateroma³⁰, enquanto homens, aparentemente saudáveis, com este polimorfismo apresentavam prematuramente disfunção da artéria coronária³¹. Em mulheres, foram descritas recentemente alterações parecidas com as observadas em homens quando o polimorfismo se encontra em dois variantes do RE α (PvuII T>C e XbaI A>G). Nesses casos, foram observadas associações positivas do polimorfismo com a gravidade de doenças coronarianas³². Esses estudos dão fortes indícios de uma correlação importante entre polimorfismos nos RE α e a presença e severidade de doenças cardiovasculares em ambos os sexos³³⁻³⁵. Estes polimorfismos em RE α podem influenciar a sensibilidade de diversos tecidos às ações do estrógeno³⁵ e afetar o fenótipo clínico de outras patologias, como câncer de mama³⁶, câncer de endométrio³⁷, endometriose³⁸ e osteoporose³⁹. É possível ainda que esses polimorfismos influenciem parâmetros clínicos, como pressão arterial⁴⁰ e concentração plasmática de lipídeos⁴¹.

Recentemente, vários estudos têm discutido também a relevância clínica de polimorfismos dos RE β , especialmente no que se refere a associações com doenças cardiovasculares. De fato, variantes desses receptores estão associadas com aparecimento precoce de aterosclerose³⁴, assim como baixos níveis de LDL em mulheres que fazem reposição hormonal⁴² e altos níveis de HDL em mulheres que usam isoflavonas⁴³. Eles também estão ligados a hipertrofia do ventrículo esquerdo e hipertensão em mulheres^{40,41}. Confirmando esses achados clínicos, a deleção gênica de RE β em camundongos causa desenvolvimento de hipertensão, disfunção endotelial e insuficiência cardíaca^{17,45}.

Estrógeno e endotélio

Grande parte da vasodilatação causada pelos hormônios sexuais envolve a liberação de fatores derivados do endoté-

lio⁴⁶. Em mulheres na menopausa, por exemplo, o estrógeno aumenta a vasodilatação dependente do endotélio mediada pelo fluxo⁴⁷. E em ratos SHR (espontaneamente hipertensos) a dilatação dependente do endotélio na aorta é maior em fêmeas do que em machos⁴⁸. O endotélio vascular libera tanto fatores relaxantes (EDRFs), tais como NO, prostaglandinas (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), como também libera fatores contráteis, como endotelina-1 (ET-1), Ang II e tromboxano A₂. Os hormônios sexuais podem causar vasodilatação por liberarem os EDRFs como também por aumentarem sua biodisponibilidade. A seguir trataremos de alguns dos efeitos do estrógeno sobre os EDRFs.

Óxido nítrico: Alguns trabalhos sugerem que a liberação de NO é maior em fêmeas do que em machos e que a administração de estrógeno pode aumentar a liberação de NO em ratas ovariectomizadas (OVX)^{49, 50}. Por outro lado, foi demonstrado que em ratos machos a administração de estrógeno não altera a liberação de NO, sugerindo um efeito dependente do sexo nas ações vasculares desse hormônio⁵¹.

O estrógeno pode aumentar a produção de NO por mecanismos que envolvem efeitos genômicos e não-genômicos, como: 1) indução da expressão gênica da NO sintase (NOS); 2) inibição da regulação negativa da expressão da NOS causada por citocinas; 3) modificações na síntese da proteína NOS; 4) aumento da disponibilidade de cofatores para NOS; 5) ativação não-genômica de segundos mensageiros (ex.: Ca²⁺ e AMPc); 6) translocação da NOS do citoplasma para membrana celular e 7) modulação do sistema responsável pela degradação do NO (efeito antioxidante).

A indução da NOS constitutiva (dependente de Ca²⁺) pelo estrógeno vem sendo demonstrada em diversos tecidos⁵². Além disso, o estrógeno aumenta rapidamente a atividade da NOS e a liberação de NO por mecanismos não-genômicos⁵³. De fato, foi demonstrado em nosso laboratório que em ratas SHR ovariectomizadas a expressão e a atividade da NOS estavam diminuídas, confirmando um efeito regulador do estrógeno sobre a produção de NO⁵⁴. Os efeitos agudos do estrógeno sobre a produção de NO podem ser dependentes das concentrações de Ca²⁺ intracelular ([Ca²⁺]_i). Por exemplo, ativação de REs de membrana causa aumento [Ca²⁺]_i e liberação de NO. Além disso, vem sendo descrito que estrógeno via REs de membrana pode ativar eNOS por aumentar a atividade da MAPK ou via ativação de Akt³.

O estrógeno também apresenta propriedades antioxidantes que podem afetar a biodisponibilidade do NO, como será exposto a seguir.

Assim como o estrógeno, a testosterona também aumenta agudamente a geração de NO em coronárias de cães e em células endoteliais de humanos; os andrógenos estimulam a produção de NO por aumentarem a expressão e a estabilidade da eNOS⁵⁴.

PGI₂: A PGI₂ é produzida a partir do metabolismo do ácido araquidônico pela ciclooxigenase (COX). A inibição da COX, com indometacina, reduz significativamente o relaxamento endotélio-dependente em diversos leitos vasculares. Vem sendo descrito que E2 pode estimular a liberação de prostaglandinas vasodilatadoras, como PGI₂, em vasos como aorta de ratas⁵⁵⁻⁵⁷. Este efeito parece estar relacionado com o aumento da expressão e atividade de enzimas envolvidas na pro-



dução de PGI₂ como fosfolipase A₂ e COX-1⁵⁵. Sugere-se também que a COX-2 participa na indução da síntese de PGI₂ pelo estrógeno em células endoteliais de veia umbilical de humanos⁵⁶.

A progesterona pode, por mecanismos não-genômicos, aumentar diretamente a atividade da COX, aumentando assim a geração de PGI₂, enquanto a testosterona diminui a síntese de PGI₂ em vasos de ratas³.

Fator(es) Hiperpolarizante(s) Derivado(s) do Endotélio (EDHFs): EDHFs são importantes mediadores do relaxamento vascular, principalmente em vasos de resistência, onde estão relacionados com o controle do fluxo sanguíneo tecidual. A liberação de EDHFs é modulada por uma série de fatores, incluindo estimulação por agonistas, fluxo sanguíneo e algumas doenças. A identidade química e funcional dos EDHFs varia de acordo com o tamanho do vaso sanguíneo, do leito vascular e da espécie em questão. Existem três possíveis candidatos a EDHF: metabólitos do ácido araquidônico, os íons potássio e o peróxido de hidrogênio.

Alguns trabalhos mostram a existência de diferenças sexuais na vasodilatação mediada pela liberação de EDHFs. Em arteríolas mesentéricas de ratos a vasodilatação causada pela acetilcolina é menor em machos e fêmeas castradas do que em fêmeas intactas, e o tratamento com estrógeno melhora o efeito hiperpolarizante da acetilcolina nas arteríolas das ratas ovariectomizadas³. Outra evidência positiva do estrógeno sobre a liberação de EDHF é descrita na gravidez, condição em que os níveis de estrógeno se encontram bastante elevados e existe um aumento na vasodilatação mediada pelo EDHF²³.

A testosterona pode promover hiperpolarização dependente de endotélio em células do MLV. Em vasos de SHR, a testosterona pode liberar EDHF, o qual causa hiperpolarização do MLV por mecanismos que envolvem canais de K⁺ dependente de voltagem. Por outro lado, parte da hiperpolarização causada pela testosterona é mediada também por mecanismo não-dependente do endotélio que envolve ativação de canais de K⁺ sensíveis a ATP⁵⁸.

Hormônios sexuais e Fator(es) Constrictor(es) Derivado(s) do Endotélio (EDCFs)

As diferenças sexuais observadas na reatividade vascular podem estar relacionadas com a liberação de EDCFs como Ang II, endotelina-1 (ET1), ânion superóxido (O₂⁻) e tromboxano A₂. Vem sendo demonstrado que o estrógeno pode modular a resposta vascular a agentes vasoconstritores por mecanismos genômicos e não-genômicos. A seguir serão descritas algumas das ações do estrógeno sobre a atividade e expressão dos EDCFs.

ET-1: A ET-1 atua em receptores ET_{B1} na célula endotelial liberando fatores relaxantes e causando vasodilatação. Por outro lado, a interação da ET-1 com receptores ET_A e ET_{B2} causa contração do MLV. Vem sendo demonstrado que a liberação de ET-1 pelas células endoteliais de fêmeas SHR é menor do que em machos, e esta menor produção poderia estar relacionada com o estrógeno³.

Nosso grupo mostrou que existem diferenças entre ratos machos e fêmeas na resposta vasoconstritora à ET-1 em ratos

hipertensos por acetato de deoxicorticosterona e sal (DOCA-sal). Nesses animais as artérias de fêmeas intactas contraem menos em resposta à ET-1 do que as artérias de machos e fêmeas OVX⁵⁹, e a reposição com estrógeno reduz a resposta vasoconstritora nas OVX. Além disso, as ratas OVX ainda apresentam aumento da expressão de ET-1 e ET_B nas arteríolas, o que é corrigido com estrógeno. Esses dados sugerem que os hormônios ovarianos podem controlar a expressão de ET-1 e ET_B e a resposta vascular da ET-1 em ratos hipertensos DOCA-sal^{60,61}.

Estudos em mulheres menopausadas, que recebiam reposição hormonal com E2 combinado com metoxiprogesterona, descrevem aumento das concentrações plasmáticas de nitrato e nitrato e níveis menores de ET-1 nestas mulheres em relação a mulheres que não faziam a reposição hormonal⁶², o que confirma os efeitos controladores do estrógeno sobre a liberação e ação da ET-1.

Como o estrógeno, a progesterona reduz a produção endotelial de ET-1 ao passo que a testosterona parece estimular a produção de ET-1⁵⁵ e outros EDCFs, como a Ang II.

Ang II: O sistema renina-angiotensina é um importante controlador das funções do sistema cardiovascular e o estrógeno pode interferir em diversos pontos desse sistema, como por exemplo, na formação de Ang II, na expressão de receptores para Ang II e na resposta induzida pela Ang II. Vem sendo descrito que o estrógeno pode aumentar a expressão do angiotensinogênio hepático e ainda afetar os níveis circulantes de renina. De fato, mulheres que recebem reposição hormonal com estrógeno apresentam concentrações plasmáticas de renina mais baixas do que aquelas que não fazem reposição hormonal. No período da pré-menopausa há concentrações mais baixas de renina do que no período da menopausa, e também mulheres têm concentrações mais baixas de renina do que homens²³.

Silva-Antonialli *et al.* (2004) observaram que a resposta vasoconstritora de artérias estudadas *in vivo* e *in vitro* à Ang II é maior em machos do que em fêmeas SHR intactas e que a castração aumenta a resposta à Ang II nas fêmeas. Além disso, a deficiência de estrógeno em ratas OVX causa aumento da expressão gênica de receptores AT₁ para Ang II. Nickening *et al.* (2000) demonstraram que a reposição hormonal com E2 corrige a resposta vascular aumentada à Ang II em ratas OVX por mecanismos que envolvem ativação de RE e liberação de NO. O estrógeno também reduz os efeitos mitogênicos induzidos pela Ang II via receptor AT₁ em MLV por reduzir a expressão da MAPK²¹.

Brosnihan *et al.* (1999) sugerem ainda que a reposição com crônica E2 em ratas OVX reduz a atividade e expressão da enzima conversora de angiotensina (ECA) no plasma e em tecidos como rins e aorta. Esse mesmo grupo observou que macacas ovariectomizadas apresentavam aumento da atividade plasmática da ECA e altas concentrações plasmáticas de Ang II e que a reposição hormonal com conjugado estrogênico equino reduz a atividade da ECA e os níveis de Ang II. Esses dados sugerem que o estrógeno pode controlar a atividade da ECA e assim reduzir níveis de Ang II e consequentemente reduzir as ações deletérias desse peptídeo.





A redução da atividade da ECA também reduz a degradação de outro peptídeo do SRA a Ang (1-7) que, em geral, tem ações opostas às da Ang II. De fato, o estrógeno aumenta a resposta hipotensora causada pela administração de Ang (1-7) em rata OVX e reduz a resposta pressora para Ang II⁶⁴. Esses dados sugerem que o estrógeno pode alterar a relação vasoconstritores/vasodilatadores no SRA, o que teria efeitos benéficos sobre a função vascular em ratos.

Estrógeno e espécies reativas de oxigênio (ROS)

Os efeitos protetores do estrógeno sobre a estrutura e função vascular estão associados não só às suas ações sobre a produção de NO, mas também ao fato de esse hormônio aumentar a biodisponibilidade do NO, reduzindo sua degradação. Barbacanne *et al.* (1999) observaram que o agravamento da disfunção endotelial, causado pela ovariectomia em ratas SHR, poderia ser corrigido com a reposição hormonal com estrógeno, sem alterar a atividade e a expressão da eNOS na aorta, mas reduzindo a geração de ROS. Está bem estabelecido que, na presença de ROS, em especial o O_2^- , o NO sintetizado pela célula endotelial é transformado em peroxinitrito. Essa reação ocorre antes da liberação do NO para os tecidos, tornando-o, portanto, menos disponível⁶⁶. O estrógeno pode então modular a função endotelial por aumentar a geração de NO e também por reduzir a formação de ROS, em especial o O_2^- , diminuindo seus efeitos deletérios sobre o NO.

Foi demonstrado por Wassmann *et al.* (2001) que a reposição com estrógeno e o tratamento com antagonista de receptor AT_1 de Ang II previne o agravamento da disfunção endotelial, o aumento da resposta para vasoconstritora para Ang II e o aumento da geração de ROS causados pela ovariectomia em ratas SHR. Tem-se mostrado também em culturas de células endoteliais que o estrógeno reduz o aumento da expressão da NADPH oxidase, principal geradora de ROS no sistema cardiovascular, e a geração de peroxinitrito induzidos pela Ang II, efeitos que não seriam dependentes de sua interação com RE, uma vez que antagonistas desses receptores não alteram o efeito do estrógeno, que diminui a geração de ROS em cultura de células endoteliais⁶⁸.

Alguns autores atribuem os efeitos antioxidantes do estrógeno à sua estrutura fenólica, que poderia seqüestrar ROS independentemente da interação com RE. Entretanto, esse efeito seqüestrante de ROS só pode ser observado em concentração mil vezes maior do que as fisiológicas, de forma que é provável que essa atividade seqüestrante não seja o principal mecanismo antioxidante dos estrógenos¹⁹. Sugere-se que o estrógeno pode modular a atividade e/ou expressão de enzimas anti e pró-oxidantes. De fato, alguns trabalhos têm observado que o estrógeno em concentrações fisiológicas pode reduzir a expressão da enzima NADPH oxidase, principal geradora de ROS em vasos sanguíneos¹⁴ em ratas SHR-OVX. Os mecanismos envolvidos nessa inibição ainda não foram descritos; sabe-se hoje que diferentes doses de estrógeno promovem regulação negativa dessa enzima em células endoteliais⁶⁹.

Estrógeno e MLV

O estrógeno pode alterar o tônus do MLV indiretamente por modular a liberação e a atividade de fatores relaxantes e contráteis das células endoteliais. Além disso, o estrógeno exerce efeitos diretos sobre o MLV. Estudos em células de MLV isoladas de ratos demonstram que $[Ca^{2+}]_i$ é menor em fêmeas do que em machos, sugerindo que existam diferenças sexuais nos mecanismos envolvidos no aporte de Ca^{2+} em células de MLV⁷⁰. Segundo Murphy *et al.* (2000) esta diferença nas $[Ca^{2+}]_i$ não estaria relacionada com mecanismos que envolvam liberação de Ca^{2+} dos estoques intracelulares, mas sim com a entrada de Ca^{2+} nas células de MLV. De fato, o aumento de $[Ca^{2+}]_i$ após contração com fenilefrina é maior em ratas OVX do que em fêmeas intactas e é reduzido pelo tratamento com estrógeno. Esse efeito do estrógeno sobre o aporte intracelular de Ca^{2+} pode ser explicado pelo fato de esse hormônio alterar a densidade e a permeabilidade dos canais de Ca^{2+} nas células de MLV.

Em vasos sanguíneos isolados, o estrógeno não inibe a contração causada pela cafeína e pelo carbacol em solução fisiológica sem Ca^{2+} , sugerindo que esse hormônio não tem influência sobre a liberação de Ca^{2+} dos estoques intracelulares. Mas, por outro lado, o estrógeno inibe a contração causada pelo KCl e ainda inibe a entrada de fluxo de Ca^{2+} e $[Ca^{2+}]_i$, o que sugere uma inibição da entrada de Ca^{2+} por canais voltagem-dependentes (BK_{Ca})^{22, 70, 71}. De fato, o estrógeno ativa BK_{Ca} em MLV de coronárias, levando a hiperpolarização e diminuição da entrada de Ca^{2+} por canais dependentes de voltagem, sem alterar o efluxo de K^+ , sugerindo um efeito direto sobre os canais de Ca^{2+} ³.

Estrógeno e fatores pró-inflamatórios

A inflamação vascular é considerada um processo central no desenvolvimento da aterosclerose. Alguns dos efeitos do estrógeno sobre a proteção vascular estão relacionados com sua intervenção sobre o processo inflamatório. Por exemplo, o estrógeno diminui a expressão de moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1), o que diminui o acúmulo de leucócitos no endotélio²³. Vem sendo descrito também que monócitos, linfócitos T e B e neutrófilos expressam RE α , e na falta do estrógeno essas células do sistema imune estão mais ativas, sugerindo um efeito modulador do estrógeno sobre a atividade dessas células. Estudos *in vitro* demonstram que o estrógeno afeta a liberação de citocinas pró-inflamatórias por essas células, provavelmente por um *cross-talk* dos REs com o fator de transcrição nuclear NF- κ B, que resulta na redução da atividade desse fator. Além disso, vem sendo sugerido que a deficiência do estrógeno durante os primeiros anos da menopausa induz a produção de várias citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-6 e IL-1) e a expressão de seus receptores²⁴.

Estudos experimentais mostram que a ovariectomia em camundongos *knockout* Apo-E aumenta a expressão gênica e a produção de IL-6 e que a reposição com estrógeno reduz essa interleucina⁷². As alterações na expressão das citocinas afetam a biossíntese de uma série de outras moléculas que são importantes para patogênese da aterosclerose, como a



proteína C-reativa (PCR), via IL-6. A PCR atua modulando o acúmulo de monócitos na placa de ateroma e é considerada um índice de inflamação e risco de eventos cardiovasculares⁷³. Tanto as citocinas quanto a PCR atuam aumentando a atividade do NF- κ B e a expressão de receptores AT₁ de Ang II. Como resultado, existe aumento do estresse oxidativo, proliferação de MLV e aumento na produção de metaloproteínas que participam na desestabilização da placa de ateroma⁷³. Os efeitos benéficos do estrógeno no processo inflamatório vascular ainda não estão bem claros, uma vez que alguns trabalhos descrevem que esse hormônio diminui os níveis de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, IL-4 e IL-3 e ainda causa aumento de interferon- γ , o que leva a uma resposta imune, do tipo Th1, que pode promover aterosclerose⁷⁴. Por outro lado, estudos clínicos descrevem um aumento de PCR e IL-6 em mulheres que fazem uso de estrógeno por via oral, enquanto mulheres que recebem estrógeno pela via transdérmica não apresentam alterações dos parâmetros relacionados com o processo inflamatório. Além disso, sugere-se ainda que o estrógeno tem efeito antiaterogênico quando administrado antes que o processo de inflamação vascular tenha iniciado²⁴.

Estrógeno e metabolismo de lipídeos e carboidratos

Durante a idade reprodutiva os níveis de LDL em mulheres são menores do que em homens. Na menopausa os níveis de LDL aumentam^{75–77} e a administração oral de estrógeno reduz o aumento do colesterol total e de LDL, enquanto os níveis de triglicerídeos aumentam⁷⁸. Esses efeitos do estrógeno no metabolismo de lipídeos estão relacionados com a ativação de ER α , e vem sendo descrito que o polimorfismo no gene do ER α pode influenciar os efeitos da reposição com estrógeno sobre o metabolismo de lipídeos^{79,80}.

Os estrógenos participam tanto da lipogênese quanto da lipólise. Por seus efeitos genômicos aumentam a expressão de apoproteínas e receptores de LDL e ainda diminuem a transcrição da lipoproteína lipase via ER α . Portanto, quando os níveis de estrógeno diminuem na menopausa é observado um aumento na atividade da lipoproteína lipase, o que provavelmente contribui para o aumento nos níveis de ácidos graxos livres e acúmulo de gorduras abdominais⁸¹.

Conclusão

Estudos experimentais e clínicos têm descrito que a terapia de reposição hormonal com estrógeno tem efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular em mulheres²². Entretanto, existem evidências clínicas de que a reposição hormonal com estrógeno pode estar associada com aumento de doenças arteriais e trombóticas^{2,6,7}. As razões para a perda dos benefícios do estrógeno ainda não foram esclarecidas. Talvez as doses de estrógeno utilizadas, a associação com progesterona, as vias de administração e a duração dos tratamentos possam estar envolvidos nos resultados discrepantes. Além disso, a presença de polimorfismos gênicos dos REs pode ser responsável pelos resultados negativos obtidos em estudos randomizados.

No que diz respeito ao sistema vascular, o estrógeno é um hormônio ativo em células do músculo liso e em células endoteliais e pode controlar a função destas células por mecanismos genômicos e não-genômicos e assim exercer efeito protetor sobre esse sistema. E, justamente por essa série de eventos celulares modulados pelo estrógeno, torna-se de grande importância o conhecimento mais aprofundado dos mecanismos moleculares envolvidos em suas ações em vasos sanguíneos, para que se possa afirmar que o estrógeno pode exercer efeito protetor sobre o sistema cardiovascular.

Referências bibliográficas

1. TUNSTALL, P.H.; KUULASMAA, K.; AMOUEL, P. ARVEILER, D.; RAJAKANGAS, A.M.; PAJAK, A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, v. 90, n. 1, p. 583–612, 1994.
2. DUBEY, R.K.; IMTHURN, B.; ZACHARIA, L.C.; JACKSON, E.K. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? *Hypertension*, v. 44, p. 789–795, 2004.
3. ORSHAL, J.M.; KHALIL, R.A. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, v. 286, R233–R249, 2004.
4. TSANG, S.Y.; YAO, X.; CHAN, E.L.; WONG, C.M.; CHEN, Z.Y.; LAHER, I.; HUANG, Y. Estrogen and tamoxifen modulate cerebrovascular tone in ovariectomized female rats. *Hypertension*, v. 44, p. 78–82, 2004.
5. ROSANO, G.M.; SARREL, P.M.; POOLE-WILSON, P.A.; COLLINS, P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet*, v. 342, p. 133–136, 1993.
6. GRIMES, D.A.; LOBO, R.A. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet. Gynecol.*, v. 100, p. 1344–1353, 2002.
7. SIMON, J.A.; HSIA, J.; CAULEY, J.A.; RICHARDS, C.; HARRIS, F.; FONG, J.; BARRETT-CONNOR, E.; HULLEY, S.B. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*, v. 103, p. 638–642, 2001.
8. SILVA-ANTONIALI, M.M.; TOSTES, R.C.; FERNANDES, L.; FIOR-CHADI, D.R.; AKAMINE, E.H.; CARVALHO, M.H.; FORTES, Z.B.; NIGRO, D. A lower ratio of AT1/AT2 receptors of angiotensin II is found in female than in male spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Res.*, n. 1, p. 62(3), p. 587–593, 2004.
9. THOMPSON, J.; KHALIL, R.A. Gender differences in the regulation of vascular tone. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v. 30, p. 1–15, 2003.
10. DEANGELIS, L.; MILLASSEAU, S.C.; SMITH, A.; VIBERTI, G.; JONES, R.H.; RITTER, J.M.; CHOWIENCZYK, P.J. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*, v. 44, p. 67–71, 2004.
11. MITCHELL, G.F.; PARISE, H.; BENJAMIN, E.J.; LARSON, M.G.; KEYES, M.J.; VITA, J.A.; VASAN, R.S.; LEVY, D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, v. 43, p. 1239–1245, 2004.
12. CREWS, J.K.; KHALIL, R.A. Gender-specific inhibition of Ca₂₊ entry mechanisms of arterial vasoconstriction by sex hormones. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v. 26, p. 707–715, 1999.
13. KANASHIRO, C.A.; KHALIL, R.A. Gender-related distinctions in protein kinase C activity in rat vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, v. 280, p. C34–C45, 2001.
14. DANTAS, A.P.; TOSTES, R.C.; FORTES, Z.B.; COSTA, S.G.; NIGRO, D.; CARVALHO, M.H. *In vivo* evidence for antioxidant potential of estrogen in microvessels of female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, v. 39 (Part 2): p. 405–411, 2002.
15. BEATO, M.; SANCHEZ-PACHECO, A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endocrine Reviews*, v. 17, p. 587–609, 1996.
16. MENDELSON, M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am. J. Cardiol.*, v. 90, p. 3F–6F, 2002.
17. ZHU, Y.; BIAN, Z.; LU, P.; KARAS, R.H.; BAO, L.; COX, D.; HODGIN, J.; SHAUL, P.W.; THOREN, P.; SMITHIES, O.; GUSTAFSSON, J.A.; MENDELSON, M.E. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor B. *Science*, v. 295, p. 505–508, 2002.
18. KHALIL, R.A. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension*, v. 46, n. 2, p. 249–254, 2005. Review.
19. DUBEY, R.K.; GILLESPIE, D.G.; IMTHURN, B.; ROSSELLI, M.; JACKSON, E.K.; KELLER, P.J. Phytoestrogens inhibit growth and MAP kinase activity in human aortic smooth muscle cells. *Hypertension*, v. 33, p. 177–182, 1999.
20. BARCHIESI, F.; JACKSON, E.K.; GILLESPIE, D.G.; ZACHARIA, L.C.; FINGERLE, J.; DUBEY, R.K. Methoxyestradiols mediate estradiol-induced antimitogenesis in human aortic SMCs. *Hypertension*, v. 39, p. 874–879, 2002.
21. TAKEDA-MATSUBARA, Y.; NAKAGAMI, H.; IWAI, M.; CUI, T.X.; SHIUCHI, T.; AKISHITA, M.; NAHMAS, C.; ITO, M.; HORIUCHI, M. Estrogen activates phosphatases and antagonizes growth-promoting effect of angiotensin II. *Hypertension*, v. 39, p. 41–45, 2002.
22. CREWS, J.K.; KHALIL, R.A. Antagonistic effects of 17 β -estradiol, progesterone, and testosterone on Ca₂₊ entry mechanisms of coronary vasoconstriction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 19, p. 1034–1040, 1999.
23. TOSTES, R.C.; NIGRO, D.; FORTES, Z.B.; CARVALHO, M.H. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 36, n. 9, p. 1143–1158, 2003.



24. SALTIKI, K.; ALEVIZAKI, M. Coronary heart disease in postmenopausal women; the role of endogenous estrogens and their receptors. **Hormones (Athens)**, v.6, n.1, p. 9–24, 2007. Review.
25. SUDHIR, K.; CHOU, T.M.; CHATTERJEE, K.; SMITH, E.P.; WILLIAMS, T.C.; KANE, J.P.; MALLOY, M.J.; KORACH, K.S.; RUBANYI, G.M. Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. **Circulation**, v. 96, p. 3774–3777, 1997.
26. STRACZEK, C.; OGER, E.; YON DE JONAGE-CANONICO M.B.; PLU-BUREAU, G.; CONARD, J.; MEYER, G.; ALHENC-GELAS, M.; LÉVESQUE, H.; TRILLOT, N.; BARRELLIER, M.T.; WAHL, D.; EMMERICH, J.; SCARABIN, P.Y.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. **Circulation**, v.112, p. 3495–3500, 2005.
27. EVANGELOPOULOS, D.; ALEVIZAKI, M.; LEKAKIS, J.; CIMPONERIU, A.; PAPAMICHAEL, C.; KOMINAKIS, A.; KALOFOUTIS, A.; MOUTSATSOU, P. Molecular analysis of the estrogen receptor alpha gene in men with coronary artery disease: association with disease status. **Clin. Chim. Acta**, v. 331, p.37–44, 2003.
28. SHEARMAN, A.M.; CUPPLES, L.A.; DEMISSIE, S.; PETER, I.; SCHMID, C.H.; KARAS, R.H.; MENDELSON, M.E.; HOUSMAN, D.E.; LEVY, D. Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease. **JAMA**, v. 290, n. 17, p. 2263–2270, 2003.
29. SHEARMAN, A.M.; COOPER, J.A.; KOTWINSKI, P.J.; HUMPHRIES, S.E.; MENDELSON, M.E.; HOUSMAN, D.E.; MILLER, G.J. Estrogen receptor alpha gene variation and the risk of stroke. **Stroke**, v. 36, n. 10, p. 2281–2282, 2005.
30. LEHTIMÄKI, T.; KUNNAS, T.A.; MATTILA, K.M.; PEROLA, M.; PENTTILÄ, A.; KOIVULA, T.; KARHUNEN, P.J. Coronary artery wall atherosclerosis in relation to the estrogen receptor 1 gene polymorphism: an autopsy study. **J. Mol. Med.**, v. 80, n. 3, p. 176–180, 2002.
31. LEHTIMÄKI, T.; LAAKSONEN, R.; MATTILA, K.M.; JANATUINEN, T.; VESALAINEN, R.; NUUTILA, P.; LAAKSO, J.; JAAKKOLA, O.; KOIVULA, T.; KNUUTI, J. Oestrogen receptor gene variation is a determinant of coronary reactivity in healthy young men. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 32, n. 6, p. 400–404, 2002.
32. ALEVIZAKI, M.; SALTIKI, K.; KANAKAKIS, I.; et al. The severity of cardiovascular disease in women is associated with estrogen receptor alpha polymorphic variants. **8th European Congress of Endocrinology**, v. 11, p. 332, 2006.
33. KOCH, W.; HOPPMANN P.; PFEUFER A.; MUELLER J.C.; SCHOMIG A.; KASTRATI A. No replication of association between estrogen receptor alpha gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction in a large sample of patients of European descent. **Circulation**, v. 112, p. 2138–2142, 2005.
34. MANSURADE, P.; NOGUEIRA, C.C.; STRUNZ, C.M.; ALDRIGHI, J.M.; RAMIRES, J.A. Genetic polymorphisms of estrogen receptors in patients with premature coronary artery disease. **Arch. Med. Res.**, v. 36, p. 511–517, 2005.
35. MATSUBARA, Y.; MURATA, M.; KAWANO, K.; ZAMA, T.; AOKI, N.; YOSHINO, H.; WATANABE, G.; ISHIKAWA, K.; IKEDA, Y. Genotype distribution of estrogen receptor polymorphisms in men and postmenopausal women from healthy and coronary populations and its relation to serum lipid levels. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, n. 11, p. 3006–3012, 1997.
36. CAI, Q.; SHU, X.O.; JIN, F.; DAI, Q.; WEN, W.; CHENG, J.R.; GAO, Y.T.; ZHENG, W. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and risk of breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 12, n. 9, p. 853–859, 2003.
37. WEIDERPASS, E.; PERSSON, I.; MELHUS, H.; WEDREN, S.; KINDMARK, A.; BARON J.A. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and endometrial cancer risk. **Carcinogenesis**, v. 21, p. 623–627, 2000.
38. LUISI, S.; GALLERI, L.; MARINI, F.; AMBROSINI, G.; BRANDI, M.L.; PETRAGLIA, F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 85, p. 764–766, 2006.
39. IOANNIDIS, J.P.; RALSTON, S.H.; BENNETT, S.T.; BRANDI, M.L.; GRINBERG, D.; KARASSA, F.B.; LANGDAHL, B.; VAN MEURS, J.B.; MOSEKILDE, L.; SCOLLEN, S.; ALBAGHA, O.M.; BUSTAMANTE, M.; CAREY, A.H.; DUNNING, A.M.; ENJUANES, A.; VAN LEEUWEN, J.P.; MAVILLIA, C.; MASI, L.; MCGUIGAN, F.E.; NOGUES, X.; POLS, H.A.; REID, D.M.; SCHUIT, S.C.; SHERLOCK, R.E.; UITTERLINDEN, A.G.; GENOMOS Study, differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. **JAMA**, v. 292, n. 17, p. 2105–2114, 2004.
40. ELLIS, J.A.; INFANTINO, T.; HARRAP, S.B. Sex-dependent association of blood pressure estrogen receptor genes ERalpha and ERbeta. **J. Hypertens.**, v. 22, p. 1127–1131, 2004.
41. KIKUCHI, T.; HASHIMOTO, N.; KAWASAKI, T.; UCHIYAMA, M. Association of serum low-density lipoprotein metabolism with oestrogen receptor gene polymorphisms in healthy children. **Acta Paediatr.**, v. 89, p. 42–45, 2000.
42. ALMEIDA, S.; FRANKEN, N.; ZANDONA, M.R.; OSORIO-WENDER, M.C.; HUTZ, M.H. Estrogen receptor 2 and progesterone receptor gene polymorphisms and lipid levels in women with different hormonal status. **Pharmacogenomics J.**, v. 5, p. 30–34, 2005.
43. HALL, W.L.; VAFEIADOU, K.; HALLUND, J.; BUGEL, S.; REIMANN, M.; KOEBNICK, C.; ZUNFT, H.J.; FERRARI, M.; BRANCA, F.; DADD, T.; TALBOT, D.; POWELL, J.; MINIHANE, A.M.; CASSIDY, A.; NILSSON, M.; DAHLMAN-WRIGHT, K.; GUSTAFSSON, J.A.; WILLIAMS, C.M. Soy-isoflavone-enriched foods and markers of lipid and glucose metabolism in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 83, n.3, p. 592–600, 2006.
44. OGAWA, S.; EMI, M.; SHIRAKI, M.; HOSOI, T.; OUCHI, Y.; INOUE, S. Association of estrogen receptor beta (ESR2) gene polymorphism with blood pressure. **J. Hum. Genet.**, v. 45, p. 327–330, 2000.
45. PELZER, T.; LOZA, P. A.; HU, K.; BAYER, B.; DIENESCH, C.; CALVILLO, L.; COUSE, J.F.; KORACH, K.S.; NEYSES, L.; ERTL, G. Increased mortality and aggravation of heart failure in estrogen receptor-beta knockout mice after myocardial infarction. **Circulation**, v. 111, n. 12, p. 1492–1498, 2005.
46. KAUSER, K.; RUBANYI, G.M. Gender difference in endothelial dysfunction in the aorta of spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 25, p. 517–523, 1995.
47. GILLIGAN, D.M.; BADAR, D.M.; PANZA, J.A.; QUYYUMI, A.A.; CANNON, R.O. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. **Circulation**, v. 90, p. 786–791, 1994.
48. SILVA-ANTONIALLI, M.M.; FORTES, Z.B.; CARVALHO, M.H.; SCIVOLETTO, R.; NIGRO, D. Sexual dimorphism in the response of thoracic aorta from SHR to losartan. **Gen. Pharmacol.**, v. 34, n. 5, p. 329–335, 2000.
49. HAYASHI, T.; FUKUTO, J.M.; IGNARRO, L.J.; CHAUDHURI, G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than male rabbits: implications for atherosclerosis. **Proc. Nat. Acad. Sciences, USA**, v. 89, p. 11259–11263, 1992.
50. NIGRO, D.; FORTES, Z.B.; SCIVOLETTO, R.; CARVALHO, M.H.C. Simultaneous release of endothelium-derived relaxing and contracting factors induced by noradrenaline in normotensive rats. **Gen. Pharmacol.**, v. 21, p. 443–446, 1990.
51. HUANG, A.; SUN, D.; KOLLER, A.; KALEY, G. 17beta-estradiol restores endothelial nitric oxide release to shear stress in arterioles of male hypertensive rats. **Circulation**, v.101, p. 94–100, 2000.
52. CAULIN-GLASER, T.; GARCIA-CARDENA, G.; SARREL, P.; SESSA, W.C.; BENDER, J.R. 17β-Estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. **Circulation Research**, v. 81, p. 885–892, 1997.
53. COSTA, S.G.; ANVERSA, P.; SCAVONE, C.; SUCUPIRA, M.; CARVALHO, M.H.C. Nitric oxide synthase activity in microvessels of SHR and normotensive rats: effects of estrogen. **J. Hypertens.**, v. 25, p. S80, 1998.
54. WYNNE, F.L.; KHALIL, R.A. Testosterone and coronary vascular tone: implications in coronary artery disease. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 26, p. 181–186, 2003.
55. OSPINA, J.A.; KRAUSE, D.N.; DUCKLES, S.P. 17beta-estradiol increases rat cerebrovascular prostacyclin synthesis by elevating cyclooxygenase-1 and prostacyclin synthase. **Stroke**, n. 33, p. 600–605, 2002.
56. AKARASEREENONT, P.; TECHATRAISAK, K.; THAWORN, A.; CHOTEWUTTAKORN, S. The induction of cyclooxygenase-2 by 17beta-estradiol in endothelial cells is mediated through protein kinase C. **Inflammation Research**, n. 49, p. 460–465, 2000.
57. CALKIN, A.C.; SUDHIR, K.; HONISETT, S.; WILLIAMS, M.R.; DAWOOD, T.; KOMESAROFF, P.A. Rapid potentiation of endothelium-dependent vasodilation by estradiol in postmenopausal women is mediated via cyclooxygenase 2. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 5072–5075, 2002.
58. HONDA, H.; UNEMOTO, T.; KOGO, H. Different mechanisms for testosterone-induced relaxation of aorta between normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 34, p. 1232–1236, 1999.
59. DAVID, F.L.; CARVALHO, M.H.; COBRA, A.L.; NIGRO, D.; FORTES, Z.B.; REBOUCAS, N.A.; TOSTES, R.C. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats. **Hypertension**, v. 38, p. 692–696, 2001.
60. TOSTES PASSAGLIA, R.C.A.; DAVID, F.L.; FORTES, Z.B.; NIGRO, D.; SCIVOLETTO, R.; CARVALHO, M.H.C. Deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats display gender-related differences in ET_B receptor-mediated vascular responses. **British J. Pharmacol.**, v.130, p. 1092–1098, 2000.
61. DAVID, F.L.; MONTEZANO, A.C.I.; REBOUCAS, N.A.; NIGRO, D.; FORTES, Z.B.; CARVALHO, M.H.C.; TOSTES, R.C. Gender differences in vascular expression of endothelin and ET A/ET B receptors, but not in calcium handling mechanisms, in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.35, n. 9, p.1061–1068, 2002.
62. SAITTA, A.; ALTAVILLA, D.; CUCINOTTA, D.; MORABITO, N.; FRISINA, N.; CORRADO, F.; D'ANNA, R.; LASCO, A.; SQUADRITO, G.; GAUDIO, A.; CANCELLIERI, F.; ARCORACI, V.; SQUADRITO, F. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, n. 9, p. 1512–1519, 2001.
63. NICKENIG, G.; STREHLOW, K.; WASSMANN, S.; BAUMER, A.T.; ALBORY, K.; SAUER, H.; BOHM, M. Differential effects of estrogen and progesterone on AT(1) receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. **Circulation**, v.102, p. 1828–1833, 2000.
64. BROSNIHAN, K.B.; SENANAYAKE, P.S.; FERRARIO, C.M. Bi-directional actions of estrogen on the renin-angiotensin system. **Braz. Med. Biol. Res.**, v. 32, p. 373–381, 1999.
65. BARBACANNE, M.A.; RAMI, J.; MICHEL, J.B.; SOUCHARD, J.P.; PHILIPPE, M.; BESOMBES, J.P.; BAYARD, F.; ARNAL, J.F. Estradiol increases rat aorta endothelium-derived relaxing factor (EDRF) activity without changes in endothelial NO synthase gene expression: possible role of decreased endothelium-derived superoxide anion production. **Cardiovasc Res**, v. 41, p. 672–681, 1999.
66. MADAMANCHI, N.R.; VENDROV, A.; RUNGE, M.S. Oxidative stress and vascular disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, n. 1, p. 29–38, 2005.
67. WASSMANN, S.; BAUMER, A.T.; STREHLOW, K.; VAN EICKEL, S.M.; GROHE, C.; ALBORY, K.; ROSEN, R.; BOHM, M.; NICKENIG, G. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats. **Circulation**, v.103, p. 435–441, 2001.
68. GRAGASIN, F.S.; XU, Y.; ARENAS, I.A.; KAINTH, N.; DAVIDGE, S.T. Estrogen reduces angiotensin II-induced nitric oxide synthase and NAD(P)H oxidase expression in endothelial cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 38–44, 2003.
69. WAGNER, A.H.; SCHROETER, M.R.; HECKER, M. 17beta-estradiol inhibition of NADPH oxidase expression in human endothelial cells. **FASEB J.**, n.15, v.12, p. 2121–2130, 2001.
70. MURPHY, J.G.; KHALIL, R.A. Gender-specific reduction in contractility and [Ca²⁺]_i in vascular smooth muscle cells of female rat. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, n. 278, p. C834–C844, 2000.
71. MURPHY, J.G.; KHALIL, R.A. Decreased [Ca²⁺]_i during inhibition of coronary smooth muscle contraction by 17β-estradiol, progesterone, and testosterone. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 291, p. 44–52, 1999.
72. SUKOVICH, D.A.; KAUSER, K.; SHIRLEY, F.D.; DELVECCHIO, V.; HALKS-MILLER, M.; RUBANYI, G.M. Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.18, p. 1498–1505, 1998.
73. JIALAL, I.; DEVARAJ, S.; VENUGOPAL, S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? **Hypertension**, v. 44, p. 6–11, 2004.
74. ARNAL, J.F.; GOURDY, P.; ELHAGE, R.; GARMY-SUSINI, B.; DELMAS, E.; BROUCHET, L.; CASTANO, C.; BARREIRA, Y.; COULOMMIERS, J.C.; PRATS, H.; PRATS, A.C.; BAYARD, F. Estrogens and atherosclerosis. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 150, n. 2, p. 113–117, 2004.
75. MATTHEWS, K.A.; MEILAHN, E.; KULLER, L.H.; KELSEY, S.F.; CAGGIOLA, A.W.; WING, R.R. Menopause and risk factors for coronary heart disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 321, n. 10, p. 641–646, 1989.
76. MUDALI, S.; DOBS, A.S.; DING, J.; CAULEY, J.A.; SZKLO, M.; GOLDEN, S.H. Atherosclerosis risk in communities study. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the atherosclerosis risk in communities study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, n. 2, p. 1202–1209, 2005.
77. CAMPOS, H.; WALSH, B.W.; JUDGE, H.; SACKS, F.M. Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 3955–3963, 1997.
78. BRUSCHI, F.; MESCHIA, M.; SOMA, M.; PEROTTI, D.; PAOLETTI, R.; CROSIGNANI, P.G. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. **Obstet. Gynecol.**, n. 88, p. 950–954, 1996.
79. DEMISSIE, S.; CUPPLES, L.A.; SHEARMAN, A.M.; GRUENTHAL, K.M.; PETER, I.; SCHMID, C.H.; KARAS, R.H.; HOUSMAN, D.E.; MENDELSON, M.E.; ORDOVAS, J.M. Estrogen receptor-alpha variants are associated with lipoprotein size distribution and particle levels in women: the Framingham Heart Study. **Atherosclerosis**, v.185, n. 1, p. 210–218, 2006.
80. HERRINGTON, D.M.; HOWARD, T.D.; HAWKINS, G.A.; REBOUSSIN, D.M.; XU, J.; ZHENG, S.L.; BROSNIHAN, K.B.; MEYERS, D.A.; BLEECKER, E.R. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, n. 13, p. 967–974, 2002.
81. MAYES, J.S.; WATSON, G.H. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. **Obes. Rev.**, v. 5, p. 197–216, 2004.



MÓDULO TEMÁTICO

Aspectos fisiopatológicos: estrogênios, menopausa e terapia hormonal

Pathophysiological aspects: estrogens, menopause and hormonal therapy

Autoras:

Gislaine Casanova

Médica Ginecologista e Mestre pela
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Poli Mara Spritzer*

Coordenadora da Unidade de Endocrinologia
Ginecológica, Serviço de Endocrinologia do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre e Professora Titular do
Departamento de Fisiologia da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Palavras-chave: estrogênios, menopausa, doença cardiovascular, fatores de risco cardiovascular.

Key words: estrogens, menopause, cardiovascular disease, cardiovascular risk factors.

Resumo

A menopausa é definida como a cessação permanente da menstruação, conseqüente à perda da função folicular ovariana ou à remoção cirúrgica dos ovários. A idade média para ocorrência da menopausa natural gira em torno de 50 anos e as mudanças hormonais que acompanham a menopausa, principalmente a diminuição nos níveis de estrogênio, têm grande impacto fisiológico. A deficiência estrogênica tem sido implicada com sintomas vasomotores, atrofia urogenital, declínio cognitivo, assim como a um aumento do risco de doenças crônico-degenerativas. A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa. A disparidade entre a incidência de DCV entre mulheres na pré e pós menopausa tem sido atribuída a ações do estrogênio endógeno sobre o

sistema cardiovascular. Estas ações envolvem mecanismos diretos, relacionados com a função endotelial, e indiretos, associados com modificações no perfil lipídico e de proteínas hepáticas. A terapia hormonal na menopausa tem se constituído em importante intervenção farmacológica para o tratamento dos sintomas decorrentes da deficiência estrogênica, como os fogachos e a atrofia urogenital. O uso farmacológico de estrogênio exerce influência sobre variáveis reconhecidas como fatores de risco para DCV, bem como sobre marcadores do tônus vascular – inflamatórios, pró-trombóticos e fibrinolíticos. Evidências indicam que fatores como idade, tempo decorrido desde a menopausa, tipo de hormônios, dose e via de administração da terapia hormonal na menopausa podem ter impacto sobre a progressão da doença aterosclerótica e sobre o risco de eventos cardiovasculares na pós-menopausa.

Summary

Menopause is defined as the permanent cessation of menses, caused by the loss of ovarian follicular function or oophorectomy. The mean age of natural menopause is around 50 years and is followed by hormonal changes, mainly hypoestrogenism, that may present great physiological impact. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death among postmenopausal women. The disparity between the incidence of CVD among women in pre- and post-menopause has been ascribed to the actions of endogenous estrogen on the cardiovascular system. These actions include direct mechanisms, related to endothelial function as well as indirect mechanisms associated with changes on lipid profile and hepatic protein synthesis. Hormonal therapy constitutes an important pharmacological intervention for the management of vasomotor symptoms and urogenital atrophy. The pharmacological use of estrogen exerts influence on the circulating levels of vascular tonus, inflammatory, pro-thrombotic and fibrinolytic markers. Evidences indicate that age, time since menopause, dosage and route of hormone administration may have a great impact on the progression of the atherosclerosis and on the risk for cardiovascular events in the post menopause.

Pós-menopausa, hypoestrogenismo e risco cardiovascular

Os aspectos envolvendo o período do climatério têm recebido especial atenção nas últimas décadas devido ao aumento da expectativa média de vida entre as mulheres. Assim, em países desenvolvidos, as mulheres vivem, em média, quase até

*Endereço para correspondência:

Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de
Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
90035-003 – Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 2101-8127 – Fax: (51) 2101-8777
E-mail: spritzer@ufrgs.br

Financiado pela CNPq.

Recebido em 08/06/2007. Aceito em 13/09/2007.



os 80 anos, enquanto a idade média de ocorrência da menopausa tem se mantido praticamente inalterada, ou seja, ao redor dos 50 anos de idade (WHO, 1996). No Brasil, a expectativa de vida das mulheres, segundo dados divulgados em 2004 pelo IBGE, é de 74,2 anos (www.ibge.gov). Portanto, atualmente, as mulheres passam cerca de um terço de suas vidas em período pós-menopáusicos (WHO, 1996), justificando o grande interesse no manejo da paciente climatérica, tanto em termos epidemiológicos e de saúde pública, quanto no que se refere à investigação científica médica.

A menopausa é definida como ausência permanente das menstruações, em decorrência da perda da função folicular ovariana ou remoção cirúrgica dos ovários. A pós-menopausa abrange os estágios precoce e tardio. O estágio pós-menopáusicos precoce inclui os cinco primeiros anos depois do último sangramento menstrual; e a menopausa tardia, os anos posteriores (Soules *et al.*, 2001).

O período pós-menopáusicos traz intensas modificações hormonais, principalmente a diminuição nos níveis de estrogênio (Clarkson, 2007), embora o impacto clínico dessas alterações hormonais seja variável entre diferentes mulheres, etnias e populações, e apresente influência de fatores socioculturais e psicológicos (Obermeyer *et al.*, 2007). Os dados do último censo do IBGE mostram que há 12.772.805 mulheres com mais de 50 anos de idade no Brasil, o que representa 15% da população feminina do país (www.ibge.gov, 2000). Cerca de 70% das mulheres brasileiras confirmam a presença de sintomas menopáusicos nos períodos da transição menopáusicos ou na pós-menopausa (Pedro *et al.*, 2003). Estes resultados são semelhantes aos encontrados em outras populações latino-americanas, como mulheres mexicanas (73%) e chilenas (77%) (Chedraui *et al.*, 2007). Por outro lado, em populações orientais a prevalência de sintomas menopáusicos, como fogachos, situa-se em torno de 22% e, mais frequentemente, as mulheres japonesas referem a presença de sintomas como “ondas de frio” (Melby, 2007).

Após a menopausa ocorre um aumento exponencial de risco cardiovascular (Golden *et al.*, 2002). Mulheres na pós-menopausa, em comparação com mulheres na pré-menopausa, apresentam duas vezes mais risco de insuficiência coronariana (Stampfer e Colditz, 2004), sendo a doença cardiovascular a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa (Mosca *et al.*, 2006). Evidências indicam que o estrogênio endógeno, produzido durante o menacme, teria efeito cardioprotetor (Mikkola & Clarkson, 2002), especialmente com relação à função endotelial. Assim, a ativação de mecanismos pró-inflamatórios e alterações na atividade fibrinolítica parecem ter um importante papel na patogênese da aterosclerose e doença cardiovascular, que se acentuam após a menopausa (Carr, 2003; Pripp *et al.*, 2005; Maturana *et al.*, 2007). A menopausa relaciona-se com incremento da disfunção endotelial e diminuição da vasodilatação endotélio-dependente (Dubey *et al.*, 2005).

A redução das concentrações circulantes de estradiol no período climatérico parece também promover modificações no metabolismo do tecido adiposo, resultando em um padrão de acumulação central de gordura (Misso *et al.*, 2005; Donato *et al.*, 2006; Douchi *et al.*, 2007). A medida da circunferência da cintura acima de 88 cm nas mulheres apresenta forte correlação com outros fatores de risco cardiovascular e doença cardiovascular estabelecida, sendo um método simples de rastreamento de

mulheres com maior risco para eventos cardiovasculares (Mosca *et al.* 2006). Entretanto, é importante salientar que outros aspectos relacionados com esta fase da vida podem também influenciar na distribuição central da adiposidade corporal, como a redução da atividade física (Matthews *et al.* 2001).

Terapia hormonal no período pós-menopáusicos

A terapia hormonal (TH) na menopausa tem se constituído em importante intervenção farmacológica para o tratamento dos sintomas decorrentes da deficiência estrogênica própria desse período da vida. O tratamento hormonal sistêmico inclui dois componentes principais, o estrogênio e o progestogênio. Como estrogênios, o valerato de estradiol natural ou 17 β -estradiol micronizado são frequentemente utilizados na Europa, enquanto os estrogênios conjugados, derivados da urina de éguas prenhes são preferidos nos Estados Unidos (Skouby *et al.*, 2005). Após ingestão oral, a dose equipotente de 2 mg de valerato de estradiol corresponde a aproximadamente 1,5 mg de 17 β -estradiol micronizado, 0,625 mg de estrogênios conjugados, 50 mg liberados por adesivo, 1,5 mg aplicados como gel percutâneo ou 3,0 mg através de administração nasal (Kiran *et al.*, 2004).

Estrogênios por via oral são hidrolisados a estradiol durante a primeira passagem hepática, e interconvertidos em estrona, que é menos potente (van de Weijer *et al.*, 2007b). Assim, durante o uso de estrogênios por via oral, a concentração de estradiol nos sinusóides hepáticos é cerca de quatro a cinco vezes maior que sua concentração sistêmica. Esta concentração suprafisiológica de estrogênios no fígado pode modular a expressão de muitas proteínas hepáticas, como proteínas de fase aguda e fatores pró-coagulantes (Menon & Vongpatanasin, 2006). O uso de baixas doses por via oral pode mostrar-se uma alternativa para diminuir esses potenciais efeitos deletérios do tratamento hormonal por via oral (Lobo, 2005). São considerados doses baixas por via oral: 1 mg de valerato de estradiol, 1 mg de estradiol micronizado e 0,3 a 0,45 mg de estrogênios conjugados (van de Weijer *et al.*, 2007a).

A utilização de estrogênios por via não oral pode ser feita através da via transdérmica (gel ou adesivos), implante percutâneo de liberação lenta e *spray* nasal (Davis *et al.*, 2005). A via nasal mostrou ser bem tolerada e efetiva (Hemelaar *et al.* 2006a). A administração de estrogênios por via não-oral evita a primeira passagem hepática e promove uma razão estradiol/estrona mais semelhante aos níveis fisiológicos observados na pré-menopausa (Hemelaar *et al.*, 2006b).

A terapia hormonal estrogênica sabidamente alivia os sintomas climatéricos, principalmente sintomas vasomotores, sendo que a melhora geralmente é obtida em poucas semanas. O efeito benéfico sobre os sintomas vasomotores é independente da via de administração. Sintomas como secura e sensibilidade vaginal, dispareunia, vaginite e cistite recorrentes, cistite pós-coital, nictúria, frequência e urgência urinária também respondem bem aos estrogênios. Evidências sugerem que baixas doses também estão associadas com melhora dos sintomas menopáusicos, com a prevenção da perda de massa óssea, e podem associar-se com menor



incidência de eventos colaterais, como mastalgia e sangramento vaginal, melhorando a aderência ao tratamento (Ettinger, 2007).

A proteção endometrial é atualmente a única indicação relacionada à menopausa para o uso de progestogênios e pode ser obtida com qualquer dos progestogênios disponíveis ou com a progesterona natural, administrados de forma seqüencial ou contínua, em adição aos estrogênios (Vilodre *et al.*, 2003; Di *et al.*, 2005; Archer *et al.*, 2005).

Terapia hormonal e risco cardiovascular

A influência da terapia hormonal, na menopausa, sobre comorbidades cardiovasculares vem sendo amplamente discutida. Estudos observacionais mostraram redução de até 50% no risco para DCV em mulheres na pós-menopausa usuárias de TH (Bush *et al.*, 1987; The writing group for the PEPITRIAL 1995; Grodstein *et al.*, 1997). Um dos mais representativos, o *Nurses Healthy Study* avaliou o uso de TH na prevenção primária das DCV. O período de seguimento se iniciou em 1976, com 121.700 enfermeiras entre 30 e 55 anos que completaram questionários enviados pelo correio sobre o uso de terapia hormonal e história médica. Em sua mais recente publicação, no ano 2000 (Grodstein *et al.*, 2000), foram relatados os resultados da avaliação de 70 533 mulheres pós-menopáusicas, apontando um risco relativo de eventos coronarianos em usuárias de TH de 0,61 (IC 95%; 0,52–0,71). De um modo geral, pouca relação foi observada entre terapia hormonal combinada e risco de DCV (eventos coronarianos maiores e acidente vascular cerebral) (RR 0,91 – IC 0,75–1,11).

Entretanto, os resultados de dois grandes estudos prospectivos e randomizados refutaram os benefícios cardioprotetores da terapia hormonal, evidenciados nos estudos observacionais. O estudo HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), publicado em 1998, constituiu-se num ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, para testar a eficácia da TH na prevenção de novos eventos em pacientes com coronariopatia prévia. O estudo acompanhou por um período de 4,1 anos 2.763 mulheres, com idade média de 66,7 anos e recebendo a associação estrogênios conjugados 0,625 mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg contínuo. Os resultados mostraram um aumento em eventos coronarianos e tromboembolismo venoso no primeiro ano de seguimento após infarto agudo do miocárdio (IAM) (Hulley *et al.*, 1998).

O estudo HERS foi ampliado para um seguimento de mais 2,7 anos, passando a ser um estudo aberto (não-duplo-cego) que incluiu 1.165 mulheres no grupo placebo e 1.156 no grupo tratado com estrogênios conjugados 0,625 mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg contínuo (HERS II). Os resultados encontrados não mostraram diferenças em relação à ocorrência de infarto agudo não fatal do miocárdio, mortes por doença coronariana ou outros eventos cardiovasculares, exceto para arritmia ventricular não-fatal, que foi maior no grupo tratado (Grady *et al.*, 2002).

Em 2002 foi publicado o estudo WHI (*Women's Health Initiative*), ensaio prospectivo de prevenção primária da DCV, no qual as participantes tinham em média 63,3 anos e receberam o mesmo esquema do estudo HERS (estrogênios conjugados 0,625 mg combinado ao acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/dia)

(n = 8.506) ou placebo (n = 8.102) (Rossouw *et al.*, 2002). Os resultados indicaram uma incidência superior de eventos cardiovasculares em mulheres randomizadas para uso de TH similar ao estudo HERS, em comparação com o grupo que recebeu placebo. Neste estudo, embora a TH tenha sido associada à redução no risco de câncer colorretal e de fratura óssea, foi também relacionada com aumento no risco de câncer de mama (*Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators*, 2002).

Em 2004, foram publicados os dados do braço terapêutico do WHI que avaliou o uso isolado de estrogênios conjugados *versus* placebo em 10.739 mulheres pós-menopáusicas histerectomizadas. Houve aumento no risco de AVC (rr = 1,39 IC:1,10–1,77), porém uma diminuição no risco de fraturas de quadril, e efeito neutro sobre a incidência de DCV, além de possível redução na incidência de câncer de mama. Na avaliação geral, o índice de riscos e benefícios foi neutro (Hemelaar *et al.*, 2006b). *Womens Health Initiative Steering Comitee*, 2004). (Anderson *et al.*, 2004). É importante destacar que estes estudos sofrem críticas quanto a pelo menos dois aspectos: a seleção de pacientes, que incluiu mulheres com idade em média uma década superior àquela em que normalmente a TH é recomendada e a utilização, nos dois estudos, de um esquema de TH com drogas, via de administração e doses fixas (Windler *et al.*, 2007).

Evidências de estudos em primatas (Clarkson & Appt, 2005) e outros modelos animais (Hanke *et al.*, 1999; Rosenfeld *et al.*, 2002) indicam que os efeitos benéficos da TH na prevenção da aterosclerose ocorrem somente se a TH for iniciada antes do desenvolvimento de aterosclerose avançada. A aterosclerose é um processo inflamatório progressivo e complexo, caracterizado pela perda gradual dos mecanismos vasculares ateroprotetores e pela emergência de instabilidade e susceptibilidade da placa aterosclerótica à ruptura (Libby, 2002). A hipótese de que o tempo de evolução da aterosclerose é limitante para o uso da TH sustenta que os estrogênios atuam sobre as células do leito vascular e células inflamatórias que participam do progresso da aterosclerose de maneira diferente, na dependência do estágio precoce ou tardio da doença. Precocemente, níveis fisiológicos de terapia estrogênica podem melhorar ou reverter a disfunção endotelial que ocorre antes do desenvolvimento de lesão aterosclerótica avançada (Clarkson e Appt., 2005; Mendelsohn & Karas, 1999). Entretanto, na presença do substrato alterado, de lesões ateroscleróticas avançadas, o início tardio de TH aumenta a susceptibilidade a anormalidades inflamatórias e hemostáticas (Zanger *et al.*, 2000; Mendelsohn & Karas, 2005).

Considerando que os grandes ensaios clínicos já citados alocaram pacientes em sua maioria com mais de 60 anos de idade a hipótese do tempo de evolução da aterosclerose não pôde ser testada e essa limitação contribui para a presente confusão na interpretação destes estudos quanto aos efeitos cardiovasculares (Mendelsohn e Karas., 2005).

O principal fator associado com a progressão da aterosclerose subclínica é o tempo após a menopausa. Em mulheres com 35 anos de idade, somente placas ateroscleróticas mínimas existem nas artérias coronárias. Observa-se evolução ativa das lesões ocorrendo durante a década dos 45 aos 55 anos, quando usualmente acontece a menopausa, e complicações cardiovasculares clínicas geralmente apresentam-se ao redor dos 65 anos de idade ou mais

(Dubey *et al.*, 2005). Um aumento significativo da presença de placas e da espessura da íntima-média arterial manifesta-se cinco a oito anos após a menopausa (Sutton-Tyrrell *et al.*, 1998).

Uma análise *post hoc* (Jarvisalo *et al.*, 2006) dos dados do WHI mostrou uma tendência para redução de risco cardiovascular entre as mulheres que iniciaram a TH em período pós-menopausa recente. Deve-se destacar que o estudo WHI não tinha poder estatístico suficiente para evidenciar redução de risco cardiovascular na população entre 50 e 59 anos de idade. De fato, seria necessário um número cerca de dez vezes superior de mulheres incluídas no estudo, nessa faixa etária, para observar tal efeito (Naftolin *et al.*, 2004; Spritzer e Wender, 2007). Neste sentido, um ensaio clínico multicêntrico está em andamento com 720 mulheres entre 42 e 58 anos (todas com período pós-menopausa máximo de 36 meses). Neste estudo de cinco anos

de duração será avaliada a eficácia de estrogênios conjugados 0,450 mg/dia oral, ou 50 mcg de estradiol transdérmico semanal (ambos associados à progesterona oral micronizada cíclica, 200 mg/ 12 dias ao mês), ou placebo, em impedir a progressão da espessura medial íntima da carótida e o acúmulo do cálcio nas coronárias (Harman *et al.*, 2005).

Portanto, é aceitável considerar que durante o período inicial da pós-menopausa exista uma “janela de oportunidade”, quando o tratamento hormonal pode conferir cardioproteção e inibição da aterosclerose, como demonstrado em estudos observacionais (Brzezinski & Danenberg, 2005; Lobo, 2005). São necessários novos estudos avaliando o impacto da TH sobre o risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa recente, bem como o uso de diferentes vias de administração e de doses baixas de estrogênios e progestogênios (Lobo, 2005; Hulley *et al.*, 2002; Hulley *et al.*, 1998).

Referências recomendadas

- ANDERSON, G.L.; LIMACHER, M.; ASSAF, A.R.; BASSFORD, T.; BERESFORD, S.A.; BLACK, H.; BONDS, D.; BRUNNER, R.; BRZYSKI, R.; CAAN, B.; CHLEBOWSKI, R.; CURB, D.; *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, n. 14, p. 1701–1712, 2004.
- ARCHER, D.F.; THORNEYCROFT, I.H.; FOGH, M.; HANES, V.; GLANT, M.D.; BITTERMAN, P.; KEMPSON, R.L. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. **Menopause**, v. 12, n. 6, p. 716–727, 2005.
- BRZEZINSKI, A.; DANENBERG, H.D. Estrogen, progesterone, and cardiovascular health: when shall we complete the puzzle? **Menopause**, v. 12, n. 5, p. 488–491, 2005.
- BUSH, T.L.; BARRET-CONNOR, E.; COWAN, L.D.; CRIQUI, M.H.; WALLACE, R.B.; SUCHINDRAN, C.M. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. **Circulation**, v. 75, p. 1102–1109, 1987.
- CARR, M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 6, p. 2404–2411, 2003.
- CHEDRAUI, P.; AGUIRRE, W.; HIDALGO, L.; FAYAD, L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. **Maturitas**, v. 57, n. 3, p. 271–278, 2007.
- CLARKSON, T.B.; APPT, S.E. Controversies about HRT—lessons from monkey models. **Maturitas**, v. 51, n. 1, p. 64–74, 2005.
- CLARKSON, T.B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. **Menopause**, v. 14, n. 3, Pt 1, p. 373–384, 2007.
- DAVIS, S.R.; DINATALE, I.; RIVERA-WOLL, L.; DAVISON, S. Postmenopausal hormone therapy: from menopause to transdermal patches. **J. Endocrinol.**, v. 185, n. 2, p. 207–222, 2005.
- DI, C.C.; SAMMARTINO, A.; DI SPIEZIO, S.A.; TOMMASOLI, G.A.; GUIDA, M.; MANDATO, V.D.; D'ELIA, A.; NAPPI, C. Bleeding patterns during continuous estradiol with different sequential progestogens therapy. **Menopause**, v. 12, n. 5, p. 520–525, 2005.
- DONATO, G.B.; FUCHS, S.C.; OPPERMAN, K.; BASTOS, C.; SPRITZER, P.M. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. **Menopause**, v. 13, n. 2, p. 280–285, 2006.
- DOUCHI, T.; YONEHARA, Y.; KAWAMURA, Y.; KUWAHATA, A.; KUWAHATA, T.; IWAMOTO, I. Difference in segmental lean and fat mass components between pre- and postmenopausal women. **Menopause**, In press, 2007.
- DUBEY, R.K.; IMTHURN, B.; BARTON, M.; JACKSON, E.K. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. **Cardiovasc. Res.**, v. 66, n. 2, p. 295–306, 2005.
- ETTINGER, B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. **Maturitas**, v. 57, n. 1, p. 81–84, 2007.
- GOLDEN, S.H.; MAGUIRE, A.; DING, J.; CROUSE, J. R.; CAULEY, J.A.; ZACUR, H.; SZKLO, M. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. **Am. J. Epidemiol.**, v. 155, n. 5, p. 437–445, 2002.
- GRADY, D.; HULLEY, S.B. Hormones to prevent coronary disease in women: when are observational studies adequate evidence? **Ann. Intern. Med.**, v. 133, n. 12, p. 999–1001, 2000.
- GRADY, D.; WENGER, N.K.; HERRINGTON, D.; KHAN, S.; FURBERG, C.; HUNNINGHAKE, D.; VITTINGHOFF, E.; HULLEY, S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. **Ann. Intern. Med.**, v. 132, n. 9, p. 689–696, 2000.
- GRADY, D.; HERRINGTON, D.; BITTNER, V.; BLUMENTHAL, R.; DAVIDSON, M.; HLATKY, M.; HSIA, J.; HULLEY, S.; HERD, A.; KHAN, S.; NEWBY, L.K.; WATERS, D.; VITTINGHOFF, E.; WENGER, N.; HERS RESEARCH GROUP. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). **JAMA**, v. 288, n. 1, p. 49–57, 2002.
- GRODSTEIN, F.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLET, W.C.; MANSON, J.E.; JOFFE, M., *et al.* Postmenopausal hormone therapy and mortality. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p. 1769–1775, 1997.
- GRODSTEIN, F.; MANSON, J.E.; COLDITZ, G.A.; WILLET, W.C.; SPEIZER, F.E.; STAMPFER, M. J. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 133, n. 12, p. 933–941, 2000.
- HANKE, H.; KAMENZ, J.; HANKE, S.; SPIESS, J.; LENZ, C.; BREHME, U.; BRÜCK, B.; FINKING, G.; HOMBACH, V. Effect of 17-beta estradiol on pre-existing atherosclerotic lesions: role of the endothelium. **Atherosclerosis**, v. 147, n. 1, p. 123–132, 1999.
- HARMAN, S.M.; BRINTON, E.A.; CEDARS, M.; LOBO, R.; MANSON, J.E.; MERRIAM, G.R., *et al.* KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. **Climacteric**, v. 8, n. 1, p. 3–12, 2005.
- HEMELAAR, M.; KENEMANS, P.; DE BIE, L.; VAN DE WEIJER, P.H.; VAN DER MOOREN, M.J. Intranasal continuous combined 17 beta-estradiol/norethisterone therapy improves the lipid profile in healthy postmenopausal women. **Fertil. Steril.**, v. 85, n. 4, p. 979–988, 2006.
- HEMELAAR, M.; KENEMANS, P.; SCHALKWIJK, C.G.; BRAAT, D.D.; VAN DER MOOREN, M.J. No increase in C-reactive protein levels during intranasal compared to oral hormone therapy in healthy post-menopausal women. **Hum. Reprod.**, v. 21, n. 6, p. 1635–1642, 2006.
- HULLEY, S.; FURBERG, C.; BARRETT-CONNOR, E.; CAULEY, J.; GRADY, D.; HASKELL, W.; KNOPP, R.; LOWERY, M.; SATTERFIELD, S.; SCHROTT, H.; VITTINGHOFF, E.; HUNNINGHAKE, D. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). **JAMA**, v. 288, n. 1, p. 58–66, 2002.
- HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B.; VITTINGHOFF, E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. **JAMA**, v. 280, n. 7, p. 605–613, 2005.
- JARVISALO, M.J.; JUONALA, M.; RAITAKARI, O.T. Assessment of inflammatory markers and endothelial function. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 9, n. 5, p. 547–552, 2006.
- KIRAN, H.; KIRAN, G.; EKERBICER, H.C.; GUVEN, A.M.; KILINC, M. Effects of oestrogen replacement therapy on serum C-reactive protein levels in hysterectomised women. **Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 44, n. 2, p. 131–134.
- LIBBY, P. Atherosclerosis: the new view. **Sci. Am.**, v. 286, n. 5, p. 46–55, 2002.
- LOBO, R.A. Appropriate use of hormones should alleviate concerns of cardiovascular and breast cancer risk. **Maturitas**, v. 51, n. 1, p. 98–109, 2005.
- MATHEWS, K.A.; ABRAMS, B.; CRAWFORD, S.; MILET, J.; NEER, R.; POWELL, L.H.; WESLEY, D. Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 25, n. 6, p. 863–873.
- MATURANA, M.A.; IRIGOYEN, M.C.; SPRITZER, P. M. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. **Clinics**, v. 62, n. 1, p. 77–86, 2007.
- MELBY, M.K. Chills: a vasomotor symptom in Japan. **Menopause**, v. 14, n. 4, p. 752–759, 2007.
- MENDELSON, M.E.; KARAS, R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 23, p. 1801–1811, 2005.
- MENDELSON, M.E.; KARAS, R. H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1583–1587, 2005.
- MENON, D.V.; VONGPATANASIN, W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. **Treat. Endocrinol.**, v. 5, n. 1, p. 37–51.
- MIKKOLA, T.S.; CLARKSON, T.B. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. **Cardiovasc. Res.**, v. 53, n. 3, p. 605–619, 2002.
- MISSO, M.L.; JANG, C.; ADAMS, J.; TRAN, J.; MURATA, Y.; BELL, R.; BOON, W.C.; SIMPSON, E.R.; DAVIS, S.R. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. **Maturitas**, v. 51, n. 3, p. 299–306, 2005.
- MOSCA, L.; EDELMAN, D.; MOCHARI, H.; CHRISTIAN, A.H.; PAULTRE, F.; POLLIN, I. Waist circumference predicts cardiometabolic and global Framingham risk among women screened during National Woman's Heart Day. **J. Womens Health (Larchmt.)**, v. 15, n. 1, p. 24–34.
- NAFTOLIN, F.; TAYLOR, H.S.; KARAS, R.; BRINTON, E.; NEWMAN, J.; CLARKSON, T.B., *et al.* The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. **Fertil. Steril.**, v. 81, n. 6, p. 1498–1501.
- OVERMEYER, C.M.; REHER, D.; SALIBA, M. Symptoms, menopause status, and country differences: a comparative analysis from DAMES. **Menopause**, v. 14, n. 4, p. 788–797.
- PEDRO, A.O.; PINTO-NETO, A.M.; COSTA-PAIVA, L.H.; OSIS, M.J.; HARDY, E.E. [Climacteric syndrome: a population-based study in Campinas, SP, Brazil]. **Rev. Saúde Pública**, v. 37, n. 6, p. 735–742.
- PRIPP, U.; ERIKSSON-BERG, M.; ORTH-GOMER, K.; SCHENCK-GUSTAFSSON, K.; LANDGREN, B.M. Does body mass index, smoking, lipoprotein levels, surgically induced menopause, hormone replacement therapy, years since menopause, or age affect hemostasis in postmenopausal women? **Gend. Med.**, v. 2, n. 2, p. 88–95, 2005.
- ROSENFELD, M.E.; KAUSER, K.; MARTIN-MCNUITY, B.; POLINSKY, P.; SCHWARTZ, S. M.; RUBANYI, G.M. Estrogen inhibits the initiation of fatty streaks throughout the vasculature but does not inhibit intra-plaque hemorrhage and the progression of established lesions in apolipoprotein E deficient mice. **Atherosclerosis**, v. 164, n. 2, p. 251–259, 2002.
- ROSSOUW, J.E.; ANDERSON, G.L.; PRENTICE, R.L.; LACROIX, A.Z.; KOOPERBERG, C.; STEFANICH, M.L.; JACKSON, R.D.; BERESFORD, S.A.; HOWARD, B.V.; JOHNSON, K.C.; KOTCHEN, J.M.; OCKENE, J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 321–333, 2002.
- ROSSOUW, J.E.; PRENTICE, R.L.; MANSON, J.E.; WU, L.; BARAD, D.; BARNABEI, V., *et al.* Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. **JAMA**, v. 297, n. 13, p. 1465–1477.
- SKOUBY, S.O.; AL-AZZAWI, F.; BARLOW, D.; CALAF-ALSINA, E.; GOMPEL, A.; GRAZIOTTI, A.; HUDITA, D.; PINES, A.; ROZENBERG, S.; SAMSOE, G.; STEVENSON, J.C. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. **Maturitas**, v. 51, n. 1, p. 8–14.
- SOULES, M.R.; SHERMAN, S.; PARROTT, E.; REBAR, R.; SANTORO, N.; UTIAN, W.; WOODS, N. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). **J. Womens Health Gend. Based. Med.**, v. 10, n. 9, p. 843–848, 2001.
- SPRITZER, P.M.; WENDER, M.C.O. Terapia Hormonal na Menopausa: quando não usar. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, 2007, in press.
- The women's health initiative steering committee. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. **JAMA**, v. 291, p. 1701–1712.
- The writing group for the PEPI TRIAL. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. **JAMA**, v. 273, p. 199–208, 1995.
- VAN DE WEIJER, P.H.; MATTSOON, L.A.; YLIKORKALA, O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. **Maturitas**, v. 56, p. 3, p. 231–248, 2007.
- VILLORE, L. C.; OSORIO-WENDER, M.C.; SISSON DE CASTRO, J.A.; DOS REIS, F.M.; RUSCHEL, S.; MAGALHAES, J.A.; SPRITZER, P.M. Endometrial response to a cyclic regimen of percutaneous 17beta-estradiol and low-dose vaginal micronized progesterone in women with mild-to-moderate hypertension. **Gynecol. Endocrinol.**, v. 17, n. 4, p. 323–328.
- WHO. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ. **Tech. Rep. Ser.**, v. 866, p. 1–107.
- WINDLER, E.; ZYRIAX, B.C.; EIDENMULLER, B.; BOEING, H. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease Data from the CORA-study-A case-control study on women with incident coronary heart disease. **Maturitas**, v. 57, n. 3, p. 239–246, 2007.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators; Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. **JAMA**, v. 2002; 288: 321–333.



CASO CLÍNICO

Comentários:

Sergio Costa Tavares Filho

Residente em Cardiologia pelo Programa de Residência Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e da Clínica e Hospital São Lucas

Claudia Patrícia Souza Teles

Residente em Cardiologia pelo Programa de Residência Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e da Clínica e Hospital São Lucas

Eduardo Aquino

Médico Neurologista da Clínica e Hospital São Lucas, Doutorando do Programa de Doutorado em Neurologia da FMUSP

José Augusto S. Barreto Filho*

Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade Federal de Sergipe, Coordenador do Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, Supervisor do Serviço de Cardiologia Intervencionista da Clínica e Hospital São Lucas

*Endereço para correspondência:

Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe
Hospital Universitário
Rua Cláudio Batista s/n – Bairro Sanatório
49060-110 – Aracaju – SE
E-mail: jose.augusto@sergipenet.com.br

Financiado pela FAPITEC-Sergipe; CAPES
Recebido em 08/06/2007.
Aceito em 13/09/2007.

Hipertensão arterial associada a disautonomia

Hypertension associated with autonomic failure

Resumo

Paciente de 62 anos portadora de polineuropatia axonal associada à labilidade da pressão arterial e episódios de hipotensão arterial. Foram discutidos aspectos clínicos relativos ao diagnóstico e manejo de hipertensão arterial associada a disautonomia.

Abstract

Patient with 62 years old presenting with axonal polyneuropathy associated with blood pressure elevation and episodes of hypotension. Clinical aspects in regard to the diagnosis and treatment of hypertensive patients with autonomic failure were discussed.

Palavras-chave: hipertensão arterial, hipotensão, disautonomia.

Key words: hypertension, hypotension, autonomic failure.

M.J.Z.D.V., 62 anos, sexo feminino, aposentada, casada, natural de São Paulo e procedente de Aracaju, foi encaminhada pelo neurologista devido a quadro de labilidade dos níveis de pressão arterial, com períodos de hipotensão postural associados à hipertensão arterial supina. Em consulta anterior, tinha sido prescrito anti-hipertensivo (atenolol) por achado ocasional de elevação da PA. De queixas cardiovasculares, a paciente referia episódios de tontura relacionada ao estresse ortostático e pré-síncope.

No relatório neurológico, constava que a paciente fazia acompanhamento especializado havia dois anos com diagnóstico de polineuropatia axonal sensitivo-motora progressiva de etiologia não identificável. Durante investigação da presença de patologias sistêmicas causadoras de polineuropatia axonal, observamos alteração do teste tolerância à glicose. Não foram identificadas alterações tiroideanas, hematológicas e renais.

Os estudos eletromiográficos sucessivos revelaram que a polineuropatia estava em progressão. Associadamente, a paciente apresentava ansiedade e depressão reativas ao quadro supracitado.

História Familiar

Pai: aneurisma de aorta. Mãe: Diabetes mellitus, acidente vascular cerebral isquêmico. História negativa para hipertensão arterial.

Fatores de Risco

Diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia.

Medicações em uso

Amitriptilina, carbamazepina, atenolol.

Exame físico

Peso: 70,50 kg; Altura: 1,65 m.

Geral: bom estado geral, corada, afebril.

Neurológico: Função cognitiva sem alterações. Tetraparesia de acometimento proximal e distal. Arreflexia dos aquileus e hiporreflexia patelar. Hipoestesia superficial distal em pernas. Sensibilidade vibratória reduzida em pés. Déficit do paladar. Ausência de ulcerações em região plantar.

Aparelho respiratório: murmúrio vesicular presente em ambos os hemitórax sem ruídos adventícios.

Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros.



Abdômen: plano, flácido, indolor, sem visceromegalias e sem sopros.

Membros inferiores: sem edema, pulsos distais presentes.

Em resumo, o presente caso trata-se de paciente portadora de polineuropatia axonal sensitivo-motora com queixas sugestivas de hipotensão arterial, intercaladas com episódios de elevação da pressão arterial e que, aparentemente, foram exacerbadas pelo tratamento anti-hipertensivo prescrito. Como medidas iniciais suspendeu-se o atenolol, liberou-se o sal e orientou-se a ingestão volumosa de líquido. Foram solicitados exames laboratoriais para investigação do quadro de labilidade da pressão arterial.

Exames complementares

USG abdômen: ectasia hepatocolédoco, ovário direito com aumento de volume.

Radiografia de tórax: normal.

Laboratório

- Eletroforese de proteínas: normal.
- ANCA: negativo.
- HTLV I e II: negativo.
- PTH: normal.
- Glicemia: 112.
- Ca, CPK, TGO e TGP: normal.
- Células LE: negativo.
- Sorologia para hepatite B: IgG positivo.
- Hepatite C: negativo.
- TSH e T4: normal.
- Fator reumatóide: normal.
- Proteína C reativa: normal.
- Proteína Bence Jones: negativa.
- VHS: normal.
- Pesquisa para HIV: negativa.
- Hemograma: normal.

Estudo eletroneuromiográfico: presença de polineuropatia sensitiva e motora, de acometimento distal e proximal de natureza axonal.

Biópsia de músculo: alterações neurogênicas com proliferação anormal de mitocôndrias, porém não conclusivo de mitocondriopatia podendo ser secundária ao envelhecimento.

Biópsia de nervo sural: neuropatia axonal sem sinais inflamatórios.

Laboratório

- Creatinina: 0,5 mg/dL.
- Potássio: 4,5 mmol/L.
- Na: 127 mmol/L.
- Uréia: 17 mg/dL.
- Albumina: 4,04 g/dL.
- Globulina: 0,28 g/dL.
- FAN: normal.
- TSH: normal.
- T4L: normal.
- Cortisol: 189,75 ng/mL.
- Renina: 9,1 mg/mL/h.
- Aldosterona: 8 mg/100 mL.

MAPA₁ (13/03/2007)

- PA vigília = 137/77 mmHg.
- PA sono = 134/71 mmHg.
- Descenso noturno:
PAS: 2% – PAD: 8%
- Valor máximo da PA vigília: 171/97 mmHg.
- Valor máximo da PA sono: 144/84 mmHg.
- Valor mínimo da PA vigília: 105/57 mmHg.
- Valor mínimo da PA sono: 113/53 mmHg.

Ecocardiograma: Déficit de relaxamento de ventrículo esquerdo.

Tilt Test

- PA: 140 x 90 mmHg.
- Em ortostase: 110 x 85 mmHg.
- Após nitrato SL: 60 x 40 mmHg (pré-síncope).

Conclusão: teste positivo para hipotensão ortostática por provável disautonomia.

Evolução

Paciente referiu melhora significativa do quadro clínico sugestivo de hipotensão ortostática após as medidas instituídas (principalmente suspensão do anti-hipertensivo).

A MAPA₁ revelou que a média da PA no sono e na vigília encontrava-se dentro dos limites preconizados como normais e nessa ocasião não foi verificado episódios significativos de hipotensão arterial.

O Tilt-teste revelou diminuição significativa da PA durante o estresse ortostático, associada à pré-síncope (PA = 60/40 mmHg). A FC elevou-se de 85 bpm para 100 bpm. No momento da hipotensão arterial, observou-se FC de 85 bpm.

Exames laboratoriais auxiliaram em afastar outras causas que pudessem estar associadas à disautonomia/hipotensão postural.

Com esses resultados, optou-se por manutenção da paciente sem anti-hipertensivo e por acompanhamento evolutivo da PA.

No decorrer da evolução do quadro, foi observado retorno parcial das queixas de tontura e houve relato de alguns episódios de hipertensão. A paciente também começou a queixar-se de alteração do trânsito intestinal, tendo sido feita investigação proctológica sem evidência de alterações que justificassem o quadro, sugerindo a presença de alterações disautômicas gastrintestinais.

Solicitada nova MAPA (também sem anti-hipertensivo) para investigação do controle da PA nesta fase da doença.

MAPA₂ (28/08/2007)

- PA vigília: 118/71 mmHg.
- PA sono: 123/72 mmHg.
- Descenso noturno:
- PAS: -4% – PAD: -1%.
- Valor máximo da PA Vigília: 145/86 mmHg.
- Valor máximo da PA Sono: 128/76 mmHg.
- Valor mínimo da PA Vigília: 86/52 mmHg.
- Valor mínimo da PA Sono: 116/63 mmHg.

A MAPA₂ revelou diminuição dos níveis médios da PA durante a vigília e durante o sono, associada à inversão do padrão de comportamento fisiológico da PA durante o sono. Foi detectada elevação da PA noturna, além de episódios de hipotensão arterial na vigília (PA = 86/52 mmHg). Ou seja, os dados da MAPA foram compatíveis com piora da disautonomia cardiovascular.

Discussão

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença multifatorial, poligênica, que resulta de anormalidades nos mecanismos de regulação do sistema cardiovascular, dentre os quais o sistema neuro-hormonal. O sistema nervoso autônomo, mediante seu controle reflexo e tônico, tem sido considerado sistema car-



dinal no entendimento da fisiopatogênese da hipertensão arterial. A sua integridade funcional é fundamental, sobretudo no controle imediato da PA momento a momento por intermédio dos vários arcos reflexos existentes no aparelho cardiovascular.

O caso acima se refere a paciente encaminhada do ambulatório da neurologia clínica, com diagnóstico de polineuropatia axonal sensitivo-motora progressiva adquirida, de causa indefinida, para serviço terciário de hipertensão. A queixa principal e o achado clínico-laboratorial (tilt-teste) eram compatíveis com hipotensão arterial ortostática sintomática associada à hipertensão arterial supina. Na ocasião, a paciente fazia uso de betabloqueador.

A hipotensão ortostática é o sintoma mais incapacitante da disfunção autonômica e decorre do comprometimento do controle da PA pelo barorreflexo arterial. Segundo o JNC, é definida pela queda em 20 mmHg dos níveis da pressão arterial sistólica e/ou de 10 mmHg da pressão arterial diastólica, mantidos por pelo menos três minutos. Epidemiologicamente, sua incidência aumenta com a idade, sendo mais comum em idosos, cujos índices chegam a 16,2%. Existem múltiplas causas de hipotensão ortostática, dentre as quais, agudas ou crônicas, pode-se citar:

- efeito colateral de medicações e drogas (antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, alcoolismo, etc.);
- doenças sistêmicas que provocam neuropatia (amiloiose, *Diabetes mellitus*, neuropatia por HIV etc.);
- doença auto-imune (Guillain-Barré);
- síndromes paraneoplásicas;
- disautonomia de origem primária neurológica:

causa central – Atrofia de múltiplos sistemas ou síndrome Shy Drager Parkinson.

causa periférica – Neuropatia familiar amiloidótica; neuropatia sensitiva-autonômica hereditária (tipos III e IV); neuropatia carencial (B12).

O diagnóstico diferencial permanece um desafio para o clínico, sobretudo nas fases iniciais da doença. A investigação clínica com exames complementares muitas vezes esclarece o diagnóstico etiológico nos casos de disautonomia secundária.

A paciente em tela é portadora de polineuropatia axonal sensitivo-motora

crônica, sendo o diagnóstico de disautonomia de origem neurológica e de causa periférica suspeitada. O quadro clínico é variável e está relacionado não somente à piora da qualidade de vida, como também à sobrevida do indivíduo, principalmente se acompanhado de hipertensão de decúbito e frequência cardíaca fixa independente da postura, ambos preditores de risco cardiovascular aumentado. Convém lembrar que, além dos riscos de queda, hipotensão ortostática *per se* é também preditora de mortalidade.

Os sinais e sintomas clínicos mais comumente relatados associados a esse diagnóstico são: disfunção erétil, retenção urinária, suor diminuído, sintomas gastrintestinais e de baixa perfusão cerebral. Dentre estes, a paciente queixava-se apenas de constipação e pré-síncope.

O tratamento de pacientes com disautonomia complicada por hipertensão arterial supina é um grande desafio e requer cautela. A busca do controle rigoroso dos níveis tensionais em supina, visando a proteção de órgão-alvo, sobretudo em pacientes com outros fatores de risco para doença cardiovascular, não deve se sobrepor aos efeitos potencialmente deletérios da hipotensão ortostática exacerbada por medicamento.

O tratamento é realizado inicialmente por intermédio do controle dos sintomas, mas outros passos devem ser adotados, a depender da gravidade. A primeira medida é evitar situações ou medicações que provoquem hipotensão ortostática. A segunda refere-se à adoção de medidas que visem o aumento do retorno venoso: (a) ingestão de sal; (b) meias elásticas compressivas em membros inferiores; (c) suspensão do uso de diuréticos; (d) ingestão de volume abundante de água. A terceira estratégia visa aumentar o volume circulante central com: (a) o uso de medicações como a fludrocortisona; (b) correção da anemia, se presente, com eritropoietina.

Em relação às drogas anti-hipertensivas, a clonidina tem sido sugerida em pacientes sintomáticos devido ao seu efeito agonista peculiar nos receptores alfa-2-centrais, resultando em inibição dos centros bulbares, cardioacelerador e vasoconstritor periférico, levando a uma diminuição da frequência cardíaca. Já seus efeitos nos receptores alfa-2 pós-sinápticos facilitam a ação das catecola-

minas nos receptores alfa-1 causando vasoconstrição, aumento do retorno venoso e aumento da pressão arterial. Portanto, em tese, é a droga ideal para tratar hipertensão associada à hipotensão.

A paciente acima citada tem sido tratada apenas com as medidas não-farmacológicas. O fato de a pressão média durante o sono (supina) não sugerir risco adicional cardiovascular pela hipertensão arterial e a possibilidade de hipotensão arterial iatrogênica, inclinou nossa decisão por manter a paciente sem prescrição de drogas anti-hipertensivas. A piora progressiva eventual da polineuropatia poderá modificar esse cenário: a acentuação da hipotensão ortostática com aparecimento de sintomas limitantes poderá suscitar a introdução de mineralocorticoide. O aparecimento de hipertensão arterial supina significativa, durante a noite, poderá indicar a necessidade de titularmos anti-hipertensivos para controle noturno da PA. No momento atual, a paciente mantém-se oligossintomática no que tange aos sintomas cardiovasculares, após adesão a todas as medidas não-farmacológicas.

Este caso ilustra um dos contrastes da prática médica atual. Apesar de o tratamento anti-hipertensivo estar fortemente embasado em evidências científicas e de que na grande maioria das vezes nossas decisões são lastreadas pelos resultados médios obtidos em ensaios clínicos de pacientes selecionados, o caso acima relatado ilustra a falta de evidências advindas dos ensaios clínicos e a necessidade de individualização “quase artesanal” do tratamento. Nesta situação, nossas decisões devem ser norteadas pelo bom senso, preservando a qualidade de vida dos pacientes e minorando a possibilidade de iatrogenia, até que evidências mais definitivas tornem-se disponíveis.

Referências bibliográficas

1. GOLDSTEIN, D.S.; PECHNIK, S.; HOLMES, C.; ELDADAH, B.; SHARABI, Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*, v. 42, n. 2, p. 136–142, 2003.
2. SHIBAO, C.; GAMBOA, A.; DIEDRICH, A. Management of hypertension in the setting of autonomic failure. *Hypertension*, v. 45, p. 469–476, 2005.
3. ROBERTSON, D.; GOLDBERG, M.R.; HOLLISTER, A.S.; WADE, D.; ROBERTSON, R.M. Clonidine raises blood pressure in severe idiopathic orthostatic hypotension. *Am. J. Med.*, v. 74, n. 2, p. 193–200, 1983.
4. DYCK, J.P.; THOMAS, P.K. *Peripheral neuropathy, fourth edition*. Elsevier Saunders. Treatment of cardiovascular autonomic failure. p. 2671–2681, 2005.



EPIDEMIOLOGIA

Eventos adversos a anti-hipertensivos: qual a real incidência?

Adverse events to anti-hypertensive agents: what is the real incidence?

Autoras:

Carla Beatrice Crivellaro Gonçalves*

Cursos de Farmácia e Medicina da Universidade de Passo Fundo, RS

Leila Beltrami Moreira

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Farmacologia do ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS

Palavras-chave: eventos adversos, terapia farmacológica, hipertensão.

Key words: adverse events, drug therapy, hypertension.

Abstract

The knowledge of the incidence of adverse events (AE) related to anti-hypertensive agents and its influence on therapy adherence may help us to plan more effective therapeutic approaches to reach satisfactory blood pressure control. In this context, we carried out a literature revision to identify the AE to anti-hypertensive agents recorded in observational studies, randomized clinical trials and metanalysis. In observational studies AE frequency ranges from 20% to 62%, depending on methodological issues and the evaluated sample. The rates of adverse events to the drugs tested in randomized clinical trials vary from 2.4% to 28%. Therapy discontinuation related to adverse events may reach 24%. Evidence suggests diuretics to be safer than or similar to other anti-hypertensive agents.

Resumo

Conhecer a incidência de eventos adversos (EA) relacionados aos anti-hipertensivos e sua influência na adesão ao tratamento permite planejar abordagens terapêuticas mais efetivas em relação à obtenção de controle adequado da pressão arterial. Nesse contexto, realizou-se uma revisão abrangendo estudos observacionais, ensaios clínicos e metanálises, com o objetivo de identificar a ocorrência de EA relacionados a anti-hipertensivos. Em estudos observacionais, a frequência de relato de EA varia de 20% até 62%, dependendo do método e da amostra estudada. Em ensaios clínicos, as taxas de eventos adversos descritos para os fármacos em estudo variam de 2,4% a 28%. Os diuréticos demonstram ser mais seguros ou semelhantes a outras classes de anti-hipertensivos e o abandono do tratamento devido aos eventos adversos pode chegar a 24%.

*Endereço para correspondência:

Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo,
CAMPUS I - Km 171 - BR 285
Bairro São José, Caixa Postal 611
99001-970 - Passo Fundo - RS
Tel: (54) 3316-8499 - E-mail: carlag@upf.br

Financiado pela FAPERGS e CNPq.

Recebido em 08/06/2007. Aceito em 13/09/2007.

Introdução

Avaliar a utilização de medicamentos deve ser prioridade para governos e instituições de saúde, constituindo, assim, um meio capaz de identificar a efetividade e eficiência da sua utilização pela população e de medir o impacto, se positivo ou negativo, desta utilização.

Um dos aspectos a ser avaliado é a ocorrência de eventos adversos relacionados à utilização de medicamentos, pois estes não só influenciam a adesão do paciente, como também são causa de demanda de serviços de saúde.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) afeta cerca de um bilhão de pessoas no mundo¹. No Brasil não existe um estudo de âmbito nacional; no entanto, estudos de base populacional foram realizados em diferentes municípios²⁻⁹.

Dada à alta prevalência bem como à morbidade e mortalidade cardiovascular associada, a HAS constitui-se em problema de saúde pública, determinando que seu tratamento e controle sejam definidos como uma das prioridades das políticas de saúde no Brasil. O controle inadequado da PA contribui para os baixos níveis de redução das taxas de doença cardiovascular observados¹⁰.

Apesar da conscientização dos indivíduos quanto à hipertensão ser cada vez maior, o controle é muito pequeno. Nos Estados Unidos, entre 1976 e 1980, 51% dos indivíduos hipertensos sabiam de sua condição; no entanto, 31% estavam sob tratamento e somente 10% tinham a pressão controlada. Nos últimos anos



houve avanços. Entre 1999 e 2000, 70% sabiam ser hipertensos, 59% estavam em tratamento e somente 34% tinham sua pressão abaixo de 140/90 mmHg. A partir dos dados anteriormente citados³, pode-se supor que a situação no Brasil não é diferente no que se refere ao controle da pressão arterial. Entre os motivos de controle insuficiente da hipertensão, encontra-se a baixa adesão ao tratamento, muitas vezes relacionada à ocorrência de EA¹¹⁻¹³.

Assim, conhecer a incidência de eventos adversos (EA) relacionados aos anti-hipertensivos e sua influência na adesão ao tratamento permite planejar abordagens terapêuticas mais efetivas em relação à obtenção de controle adequado da pressão arterial.

Nesse contexto, realizou-se uma revisão abrangendo estudos observacionais, ensaios clínicos e metanálises, com o objetivo de identificar a ocorrência de EA relacionados a anti-hipertensivos, relatados na literatura.

Eventos adversos a anti-hipertensivos

Segundo o *Uppsalla Monitoring Center* (OMS)¹⁴, EA são quaisquer ocorrências durante o tratamento com produtos farmacêuticos, mesmo sem relação causal definida. Incluem as reações adversas a medicamentos (RAM), definidas como respostas nocivas e não-desejadas ao fármaco, as quais ocorrem com doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas.

A quantificação da ocorrência de EA é feita durante a realização de ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do fármaco em desenvolvimento ou por meio de estudos observacionais, na fase de comercialização dos medicamentos^{12,13,15-19}. Outra forma de obter informações sobre a ocorrência de eventos e reações adversas é a notificação voluntária²⁰.

Embora a ocorrência de EA seja considerada uma importante razão para baixa adesão entre os pacientes que recebem medicamentos anti-hipertensivos¹¹, parece haver dificuldade por parte dos médicos em relação à identificação e à notificação de eventos e reações adversas a medicamentos. Em estudo de casos e controles, Figueiras *et al.*²¹ avaliaram atitudes dos médicos que influenciam a notificação de EA. Crença de que EA realmente sérios já estão bem documentados, devido ao tempo que os fármacos estão no mercado, de que é impossível determinar se um fármaco é responsável por um EA, notificação somente quando há certeza da relação com um fármaco em particular e a crença de que um caso específico não possa contribuir para o conhecimento médico foram atitudes associadas com reduzida probabilidade de notificação. A probabilidade de notificação, estimada por meio de regressão logística, associou-se diretamente com o número de prescrições e inversamente com o número de pacientes atendidos. A razão de chances (RC) de notificação para mais de 50 prescrições por dia foi de 2,96 e para atendimento de mais de 30 pacientes por dia foi de 0,39. Portanto, os EA muitas vezes não são percebidos como tal, nem há uma abordagem específica em relação a sua identificação, registro e manejo.

Um problema comum em estudos que avaliam EA relacionados ao tratamento anti-hipertensivo é a variedade e a subjetividade

das queixas, as quais também são freqüentemente relatadas por indivíduos normotensos sem uso de medicamentos¹³.

Nos estudos observacionais são utilizadas a avaliação retrospectiva de registros médicos, entrevistas com pacientes, aplicação de questionários por telefone ou correspondência via correio. As perguntas podem ser abertas ou estarem baseadas em uma lista predeterminada de potenciais EA^{12,13,15-19}.

Em estudo realizado em Uppsala, Suécia, de oito mil questionários enviados a pacientes hipertensos, 68% foram respondidos. Destes, 20% relataram a ocorrência de EA, sendo o percentual semelhante entre homens e mulheres²⁰.

Olsen *et al.* obtiveram, em 2.586 pacientes recebendo tratamento anti-hipertensivo, diferentes percentuais de relatos sobre a ocorrência de EA: 16% de forma espontânea, 24% por pergunta aberta sobre ocorrência de EA e 62% por questionário específico. Em 7% dos pacientes, os EA levaram à mudança no tratamento. Usuários de diuréticos tiazídicos e de monoterapia relataram EA com menos freqüência que usuários de betabloqueadores e terapia combinada¹⁵.

Preston *et al.*, em estudo randomizado, avaliaram resposta ao tratamento e ocorrência de EA pela comparação de grupo recebendo placebo (n = 187) com grupos recebendo um de seis tratamentos ativos com anti-hipertensivos em monoterapia (n = 1.105). Dos 23 EA, cefaléia e dor nas articulações foram mais freqüentemente relatados pelo grupo recebendo placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a pesadelos, sonhos vívidos, extremidades frias, fadiga, boca seca e impotência. A descontinuidade no tratamento devido a EA foi de 13% nos pacientes que recebiam placebo e 12% nos que recebiam tratamento ativo¹⁶.

A influência de EA na descontinuidade das terapias iniciais ainda não está bem definida. Jones *et al.* analisaram retrospectivamente dados de 37.643 pacientes recebendo anti-hipertensivos durante o período analisado (outubro de 1992 a setembro de 1993). Consideraram descontinuidade ou mudança do tratamento a não-presença ou substituição da prescrição do fármaco em um período de observação de seis meses. A descontinuidade foi observada com grande freqüência em todas as classes de anti-hipertensivos – 40% a 50%. A mudança de grupo farmacológico, tendo como referência o grupo inicial, variou entre 26% e 55%; no entanto, as razões para a pobre continuidade da terapia inicial não ficaram claras¹⁸.

Andrade *et al.* avaliaram as informações de 401 pacientes hipertensos de ambos os sexos que não usavam seus medicamentos por, no mínimo, 60 dias. A maior causa para abandono do tratamento foi normalização da PA (41,3% dos homens e 42,3% das mulheres), seguida de EA com anti-hipertensivos (31,7% homens dos e 24,8% das mulheres), esquecimento do uso do anti-hipertensivo (25,2% dos homens e 20,1% das mulheres), custo dos medicamentos (21,6% dos homens e 20,1% das mulheres) e medo de misturar álcool com os medicamentos (23,4% dos homens e 3,8% das mulheres), entre outros motivos¹².

Também pela aplicação de questionário, Kjellgren *et al.* investigaram 1.013 pacientes hipertensos que faziam uso de medicamentos e 135 que não os utilizavam, aleatoriamente selecionados de 55 centros de atenção primária à saúde e 11 clínicas de medicina interna da Suécia. Vinte e seis por

QUADRO 1

TAXA (%) DE EA E ABANDONO DE TRATAMENTO EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Grupo/fármaco (s) [#]	EA	Abandono do tratamento	Referência
Candesartana Anlodipino	2,4% 4,7%	3,3% 9,4%	Kloner <i>et al.</i> ³⁵
Anlodipino Enalapril Bisoprolol/hidroclorotiazida	24% 28% 27%	- - -	Papademetriou <i>et al.</i> ^{† 40}
Verapamil Atenolol ou hidroclorotiazida	15% 16%	- -	Black <i>et al.</i> ^{‡ 37}
Eplerenona Enalapril	9,9% [§] 12,6% [§]	10,3% ^{§§} 13% ^{§§}	Williams <i>et al.</i> ⁴¹
Losartana/hidroclorotiazida Losartana/hidroclorotiazida/ outros fármacos	13% 18%	3,1% ^{§§} 2,2% ^{§§}	Oparil <i>et al.</i> ⁴²
Valsartana Anlodipino	- -	11,9% ^{§§} 12,9% ^{§§}	Julius <i>et al.</i> ⁴³
Captopril Losartana	- -	14% 7%	Dickstein <i>et al.</i> ⁴⁴
Irbesartana Placebo	6,68% 8,45%		Parving <i>et al.</i> ⁴⁵
Cloridrato de quinapril (lento) Cloridrato de quinapril (rápido)	- -	10,8% 10,7%	ATIME ³¹

*Avaliado por questionário estruturado; †metodologia não-apresentada; ‡ morte ou hospitalização por EA grave; §casualidade provável; §§abandono devido a um EA; †-células em branco, informação não disponível.

[#]Os fármacos estão designados pela Denominação Comum Brasileira, DCB/2003³⁹.

cento dos pacientes tratados relataram ao menos um sintoma relacionado a medicamentos, mas, quando usadas questões diretas sobre diferentes sintomas, 80% relataram ao menos uma queixa, contra 85% no grupo que não recebia medicamentos anti-hipertensivos. Sintomas como cefaléia, tontura, palpitação, nervosismo/cansaço e depressão apresentaram prevalência significativamente maior no grupo não-tratado, enquanto boca seca, micção freqüente e tornozelos inchados foram mais freqüentes no grupo tratado. Quando aplicada análise multivariada, os pacientes que relataram espontaneamente ao menos um sintoma tinham pressão diastólica mais elevada, idade = 60 anos e maior nível de escolaridade (ao menos *high school*). Este grupo de pacientes utilizava mais agentes anti-hipertensivos, havia mudado a terapia medicamentosa por EA com mais freqüência e tinha outros fatores de risco para doença cardiovascular, além da hipertensão. A razão mais comum para mudanças na terapia foi a percepção de EA (42%), sendo relatados,

principalmente, problemas com o sono (13%), tosse (11%), inchaço nos tornozelos (10%) e náuseas (6%). A ineficácia do tratamento foi a segunda causa mais comum para mudança da terapia (23%)¹³.

Jokisalo *et al.* identificaram alguns problemas em relação ao tratamento anti-hipertensivo, em atenção primária, como perda de motivação para continuidade do tratamento (72%), dificuldades iniciais em aceitar o fato de ser hipertenso (66%), falta de atitudes de cuidados em relação à hipertensão (63%) e falta de informação (56%). Foram relatadas menos freqüentemente (33%) falta de esperança em relação à melhora da hipertensão ou ao seu prognóstico, distúrbio da função sexual e deficiências de suporte pelos profissionais da saúde¹⁷.

Benson e Britten enviaram questionário a 587 pacientes que recebiam anti-hipertensivos, atendidos em um centro urbano de atenção primária. Dos que responderam (77%), 80% expressaram reservas em relação aos anti-hipertensivos em ao menos uma das quatro categorias de perguntas. Muitos tiveram EA em algum momento e 17%, apesar disso, ainda utilizavam medicamentos. Todos os que responderam concordaram com uma ou mais razões apresentadas para usar os anti-hipertensivos¹⁹.

Em estudo de coorte realizado em nosso ambulatório de referência em hipertensão arterial, em Porto Alegre, 1.366 pacientes, com seguimento médio de 12 meses, foram sistematicamente interrogados sobre a ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento anti-hipertensivo prescrito na consulta anterior. A avaliação consistia de pergunta aberta e, em caso de resposta afirmativa, de indagações dirigidas a reações adversas conhecidas dos anti-hipertensivos. Eventos adversos foram relatados em algum momento por 35,4% dos pacientes (31,3/1.000 pacientes-mês). Entre os pacientes em monoterapia, os eventos adversos foram significativamente mais freqüentes entre os pacientes tratados com antagonistas dos canais de cálcio (47,2%) quando comparados aos tratados com diurético (7,6%)²².

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) em geral definem objetivos relacionados à detecção de EA e ao abandono das terapias empregadas. Portanto, é importante estabelecer a relação dos resultados obtidos com aqueles do contexto assistencial.

Diferentes metodologias têm sido empregadas para identificar e avaliar a ocorrência de EA em ECR. A mais presente é a identificação dos EA no momento das consultas, com posterior análise, discussão e estabelecimento da causalidade por um comitê de especialistas²³⁻²⁹. Aplicação de questionários por enfermeiras, com itens de EA²⁵, também pode ser feita. Ocorre, ainda, emprego de perguntas abertas sobre EA em cada consulta ou indagação, a partir de uma lista pré-definida, com base em codificação preconizada pela OMS^{23, 29}.

Resultados de ECR sugerem percentuais de descontinuidade após seis meses de tratamento de 15% para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), 15% a 20% para tiazídicos e 20% a 25% para betabloqueadores e, após quatro

anos, de 20% para antagonistas dos canais de cálcio¹⁸. Porém, por tratar-se de contexto experimental, as taxas de abandono observadas nos ECR podem não refletir a prática diária devido a vieses de seleção¹⁸ e condições de maior controle dos pacientes.

Nos quadros 1 e 2 estão apresentadas as taxas de incidência de EA e de abandono da terapia relacionadas aos agentes anti-hipertensivos em ECR. A incidência de EA variou de 2,4% a 28%, a de abandono de 2,2% a 38% e a de abandono por EA, de 2,3% a 24%.

O estudo INVEST²⁹ comparou, em mais de vinte mil pacientes, terapia com antagonista do cálcio (verapamil SR) com atenolol, em associação com trandolapril ou hidroclorotiazida nos casos em que os níveis pressóricos desejados não eram atingidos. Os EA foram variados, sendo alguns mais frequentes com verapamil, enquanto outros o foram no grupo controle.

No estudo MIDAS²⁵ (n = 441), 183 pacientes no grupo do isradipino e 172 no grupo da hidroclorotiazida apresentaram ao menos um EA grave durante os 36 meses de seguimento. As ocorrências de EA que demandaram interrupção da terapia no estudo TOMHS foram de 2,1% no grupo intervenção e 3,8% no grupo placebo²⁸. Em metanálise de ECR, Law *et al.*³⁰ avaliaram os eventos adversos a fármacos por meio do percentual de indivíduos com um ou mais sintomas atribuídos ao tratamento, de acordo com categoria do fármaco e dose (quadro 3). Os sintomas mais comuns relacionados aos tiazídicos foram vertigem, impotência, náuseas e câibras; aos betabloqueadores foram extremidades frias, fadiga e náuseas; aos IECA, tosse e, aos antagonistas do cálcio, rubor facial, edema e vertigem³⁰.

No estudo ATIME, foram comparadas estratégias de aumento lento (semanas 6, 12 e 18) e rápido (semanas 2, 4 e 6) da dose de cloridrato de quinapril, a partir de 20 mg até 80 mg. Na avaliação basal, distúrbios do sono, tosse, zumbido, rubor facial, respiração ofegante e edema foram mais frequentes em pacientes com PA estágio 2, segundo o VI JNC. Outros EA estiveram presentes na avaliação basal, mas aturdimiento, cefaléia, sonolência e cansaço foram mais frequentes no grupo de progressão rápida. Diarréia e náusea não estiveram presentes na avaliação basal; no entanto, durante o estudo foram mais frequentes no grupo de progressão rápida. Proporção similar de indivíduos relataram EA nos dois grupos, 10,8% na progressão lenta e 10,7% na progressão rápida³¹.

O abandono da monoterapia anti-hipertensiva por EA também foi avaliado por metanálise de ensaios clínicos, cujos resultados sugerem que a ocorrência desses eventos com conseqüente descontinuidade da terapia varia de acordo com os grupos terapêuticos utilizados para tiazídicos, 3,1%; antagonistas dos receptores da angiotensina II, 3,1%; bloqueadores alfaadrenérgicos, 6,0% e antagonistas do cálcio, 6,7%³².

QUADRO 2

TAXA (%) DE ABANDONO DE TRATAMENTO COM ANTI-HIPERTENSIVOS NOS ECR

Grupo/fármaco (s)	Abandono do tratamento	Referência
Clortalidona	em 5 anos: 30,16% por EA: 15% por reações adversas: 3,8%	ALLHAT ²³
Anlodipino	em 5 anos: 21,91% por EA: 16,4% por reações adversas: 1,6%	
Dicloridrato de lisinopril	em 5 anos: 38,8% por EA: 18,1% por reações adversas: 2,3%	
Candesartana	por EA ou anormalidade laboratorial: 24%	CHARM-Added trial ³⁸ p = 0,0003
Placebo	por EA ou anormalidade laboratorial: 18%	
Verapamil (COER) [†]	37,44% por EA: 16,41%	CONVINCE Trial ³⁷
Hidroclorotiazida ou atenolol	37,84% por EA: 15,28%	
Ramipril	28,9% EA presentes entre as razões para abandono: tosse – 7,3% hipotensão ou tontura – 1,9% angioedema – 0,4%	HOPE ⁴⁶
Placebo	27,3% EA presentes entre as razões para abandono: tosse – 1,8% hipotensão ou tontura – 1,5% angioedema – 0,2%	
Irbesartana	14,9%	PARVING ⁴⁵
Placebo	18,9%	
Losartana	por EA: 6%	LIFE ²⁴
Atenolol	por EA: 11%	
Valsartana	por EA: 11,9%	VALUE ⁴³
Anlodipino	por EA: 12,9%	
Valsartana	por EA: 9,9%	Cohn e Tognoni ⁴⁷
Placebo	por EA: 7,2%	
Antagonista do cálcio (verapamil SR) [‡]	por razões desconhecidas: 6,8% por EA: 2,9%	INVEST ²⁹
Não antagonistas do cálcio atenolol	por razões desconhecidas: 6,4% por EA: 2,3%	

* houve associação de trandolapril ou hidroclorotiazida, para atingir PA ≤ 140/90 mmHg;

[†] Controlled-onset extended-release; [‡] Sustained-release

Sakai *et al.*, também em metanálise, não encontraram diferença significativa na incidência total de EA graves no grupo dos antagonistas do cálcio, em comparação com os que receberam tiazídicos ou betabloqueadores. O risco calculado

QUADRO 3

TAXA DE PACIENTES COM PELO MENOS UM EVENTO ADVERSO*, DE ACORDO COM A CATEGORIA DO FÁRMACO E DOSE, SEGUNDO METANÁLISE DE LAW E COLABORADORES³⁰

Grupo	Nº ECR	Percentual (IC 95%) com sintomas (tratado X placebo)		
		Metade da dose padrão	Dose padrão	Dobro da dose padrão
Tiazídicos	59	2,0 (-2,2 a 6,3)	9,9 (6,6 a 13,2)	17,8 (11,5 a 24,2)
Betabloqueadores	62	5,5 (0,3 a 10,7)	7,5 (4,0 a 10,9)	9,4 (3,6 a 15,2)
IECA	96	3,9 (-3,7 a 11,6)	3,9 (-0,5 a 8,3)	3,9 (-0,2 a 8,0)
Antagonista dos receptores de angiotensina II	44	-1,8 (-10,2 a 6,5)	0 (-5,4 a 5,4)	1,9 (-5,6 a 9,3)
Antagonistas do cálcio	96	1,6 (-3,5 a 6,7)	8,3 (4,8 a 11,8)	14,9 (9,8 a 20,1)

*Calculadas as diferenças entre grupo tratado e placebo, pela proporção dos participantes que desenvolveram um ou mais sintomas, excluindo cefaléia, que foi significativamente menos comum nos grupos tratados.

na metanálise para os antagonistas do cálcio, no subgrupo com tempo de tratamento menor ou igual a 12 semanas, foi 0,58% menor que nos tratados com tiazídicos e 0,31% mais alto, quando comparado aos que recebiam betabloqueadores. No entanto, quando analisados os subgrupos com período de tratamento superior a 12 semanas, o risco conjunto para os antagonistas do cálcio foi 2,27% maior do que naqueles tratados com tiazídicos e 0,94% mais baixo do que naqueles tratados com betabloqueadores. Pela análise de regressão logística, nenhuma covariável (país, tamanho do estudo, duração do tratamento, fármaco) afetou significativamente o risco calculado³³.

Zanchetti *et al.*, comparando atenolol e lacidipino na redução da progressão da aterosclerose assintomática de carótida, encontraram EA graves em 55,4/1.000 pacientes/ano para atenolol e 51,4/1.000 pacientes/ano para lacidipino²⁶.

Em artigo de revisão, Coyne *et al.* identificaram grande variedade de sintomas e nove diferentes questionários para acessar essas informações, não encontrando relação entre os diferentes grupos de anti-hipertensivos e sintomas ou EA (distúrbios no sono, função sexual, função cognitiva). Os ensaios clínicos analisados usavam uma variedade de dimensões e instrumentos, tinham um pequeno tamanho de amostra, curto tempo de avaliação e falha na avaliação referente à perda de dados³⁴.

Considerações finais

Estudos observacionais versando sobre eventos adversos têm utilizado a avaliação retrospectiva de registros médicos, entrevistas com pacientes por meio de questionários e aplicação dos mesmos por telefone ou correspondência via correio, com perguntas abertas ou baseadas em uma lista predeterminada de potenciais eventos adversos^{17,19}. Já nos ensaios clíni-

cos o método mais presente é a identificação dos EA no momento das consultas, com posterior estabelecimento da causalidade por um comitê de especialistas.

Em estudos observacionais a faixa de relato de EA varia de 20% até 62%^{15,20}, dependendo do método e da amostra estudada. Em ensaios clínicos, as taxas de eventos adversos descritos para os fármacos em estudo variam de 2,4% a 28%^{35,36}.

É grande a variabilidade tanto de EA relacionados aos anti-hipertensivos quanto de métodos de aferição e quantificação.

Em relação à ocorrência de EA, os diuréticos demonstram ser mais seguros^{32,33} ou semelhantes a outras classes de anti-hipertensivos^{30,37}.

A associação de antagonistas do cálcio com maior incidência de eventos adversos tem sido relatada na literatura. Tontura^{27,31}, cefaléia^{27,33}, edema e rubor facial³³ são os mais frequentemente observados. Os ensaios clínicos não associam problemas sexuais com esse grupo, queixa relacionada ao uso de anti-hipertensivos em estudos observacionais²⁰. A associação dos IECA com tosse está bem estabelecida²⁷⁻²⁹. Devido aos eventos adversos o abandono do tratamento pode chegar a 24%³⁸.

Os EA podem comprometer o resultado terapêutico obtido, além de serem responsáveis por demanda de atendimento em saúde e queda da qualidade de vida, sendo importante também conhecer o problema na prática assistencial de avaliação e tratamento de hipertensão arterial sistêmica.

O presente artigo representa uma contribuição para o conhecimento da utilização dos anti-hipertensivos na prática assistencial, uma vez que somente os achados dos ensaios clínicos não traduzem fielmente a utilização dos medicamentos pela população, os estudos transversais podem superestimar a ocorrência de eventos adversos e há carência de estudos de coorte, o melhor método para avaliar eventos adversos aos tratamentos após sua introdução no mercado.

Referências bibliográficas

1. CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREE, L.A.; IZZO, J.L.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR, J.T.; ROCCELLA, E.J. AND THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, v. 289, p. 2560–2572, 2003.
2. ACHUTTI, A.; MEDEIROS, M.A. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *B. Saúde da SSMA*, v. 12, p. 2–72, 1985.
3. KLEIN, C.H.; ARAÚJO, J.W.G.; LEAL, M.C. Inquérito epidemiológico sobre hipertensão arterial em Volta Redonda-RJ. *Cad. Saúde Pública*, v. 1, n. 1, p. 58–70, 1985.
4. PICCINI, R.X.; VICTORIA, C.G. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. *Rev. Saúde Pública*, v. 28, n. 4, p. 261–267, 1994.
5. FUCHS, F.D.; MOREIRA, L.B.; MORAES, R.S.; BREDEMEIER, M.; CARDOZO, S.C. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 63, n. 6, p. 473–479, 1995.
6. KLEIN, C.H.; SOUZA-SILVA, N.A.; NOGUEIRA, A.R.; BLOCH, K.V.; CAMPOS, L.H.S. Hipertensão arterial na Ilha do Governador, Brasil. II Prevalência. *Cad. Saúde Pública*, v. 11, n. 3, p. 389–394, 1995.
7. FREITAS, O.C.; CARVALHO, R.; NEVES, J.M.; VELUDO, P.K.; PARREIRA, R.S.; GONÇALVES, R.M.; DE LIMA, S.A.; BESTETTI, R.B. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Catanduva, SP. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 77, n. 1, p. 9–15, 2001.
8. TRINDADE, I.S.; HEINECK, G.; MACHADO, J.R.; AYZEMBERG, H.; FORMIGHIERI, M.; CRESTANI, M.; GUSSO, J. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Passo Fundo (RS). *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 71, n. 2, p. 127–130, 1998.
9. GUS, I.; HARZHEIM, E.; ZASLAVSKY, C.; MEDINA, C.; GUS, M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 83, n. 5, p. 429–433, 424–428, 2004.
10. NEUTEL, J.M.; DAVID, H.G.; SMITH, D.H. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J. Clin. Hypertens.*, v. 5, n. 2, p. 127–132.
11. COHEN, J.S. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physician's Desk Reference. *Arch. Intern. Med.*, v. 161, n. 6, p. 880–885, 2001.
12. ANDRADE, J.P.; VILAS-BOAS, F.; CHAGAS, H.; ANDRADE, M. Epidemiological aspects of adherence to the treatment of hypertension. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 79, n. 4, p. 380–384, 2002.
13. KJELLGREN, K.I.; AHLNER, J.; DAHLÖF, B.; GILL, H.; HEDNER, T.; SÄLLÖ, R. Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice - a population-based study. *J. Intern. Med.*, v. 244, p. 325–332, 1998.
14. World Health Organization (WHO). National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme. website. 1991. Disponível em <http://www.who-umc.org/umc.html> <acesso em 04/10/2004>
15. OLSEN, H.; KLEMETSrud, T.; STOKKE, H.; TRETLI, S.; WESTHEIM, A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Press.*, v. 8, n. 2, p. 94–101, 1999.
16. PRESTON, R.A.; MATERSON, B.J.; REDA, D.J.; WILLIAMS, D.W. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch. Intern. Med.*, v. 160, n. 10, p. 1449–1454.
17. JOKISALO, E.; KUMPUSALO, E.; ENLUND, H.; TAKALA, J. Patient's perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J. Hum. Hypertens.*, v. 15, p. 755–761, 2001.
18. JONES, J.K.; GORKIN, L.; LIAN, J.F.; STAFFA, J.A.; FLETCHER, A.P. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ*, v. 311, p. 293–295, 1995.
19. BENSON, J.; BRITTEN, N. Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study. *BMJ*, v. 326, p. 1314–1315, 2003.
20. BARDAGE, C.; ISACSON, D. Self-reported side effects of antihypertensive drugs: An epidemiological study on prevalence and impact on health-state utility. *Blood Press.*, v. 9, n. 6, p. 328–334, 2000.
21. FIGUEIRAS, A.; TATO, F.; FONTAÍNAS, J.B.S.; GESTAL-OTERO, J.J. Influence of physician's attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med. Care*, v. 37, n. 8, p. 809–814, 1999.
22. GONÇALVES, C.B.; MOREIRA, L.B.; GUS, M.; FUCHS, F.D. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 63, n. 10, p. 973–978, 2007.
23. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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 (ALLHAT). *JAMA*, v. 288, p. 2981–2987, 2002.
24. DAHLÖF, B.; DEVEREUX, R.B.; KJELDSEN, S.E.; JULIUS, S.; BEEVERS, G.; DE FAIRE, U.; FYHRQUIST, F.; IBSEN, H.; KRISTIANSSON, K.; LEDERBALLE-PEDERSEN, O.; LINDHOLM, L.H.; NIEMINEN, M.S.; OMVİK, P.; OPARIL, S.; WEDEL, H.; LIFE STUDY GROUP. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, v. 359, p. 995–1003, 2002.
25. BORHANI, N.O.; MERCURI, M.; BORHANI, P.A.; BUCKALEW, V.M.; CANOSSA-TERRIS, M.; CARR, A.A.; KAPPAGODA, T.; ROCCO, M.V.; SCHNAPER, H.W.; SOWERS, J.R.; BOND, M.G. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA*, v. 276, n. 10, p. 785–791, 1996.
26. ZANCHETTI, A.; BOND, M.G.; HENNIG, M.; MANCIA, G.; DAL PALÙ, C.; HANSSON, L.; MAGNANI, B.; RAHN, K.H.; REID, J.L.; RODICIO, J.; SAFAR, M.; ECKES, L.; RIZZINI, P.; EUROPEAN LACIDIPINE STUDY ON ATHEROSCLEROSIS INVESTIGATORS. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*, v. 106, n. 19, p. 2422–2427, 2002.
27. HANSSON, L.; HEDNER, T.; LUND-JOHANSEN, P.; KJELDSEN, S.E.; LINDHOLM, L.H.; SYVERTSEN, J.O.; LANKE, J.; DE FAIRE, U.; DAHLÖF, 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.
28. NEATON, J.D.; GRIMM JR, R.H.; PRINEAS, R.J.; STAMLER, J.; GRANDITS, G.A.; ELMER, P.J.; CUTLER, J.A.; FLACK, J.M.; SCHOENBERGER, J.A.; MCDONALD, R.; et al. Treatment of mild hypertension study: final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA*, v. 270, n. 6, p. 713–724, 1993.
29. PEPINE, C.J.; HANDBERG, E.M.; COOPER-DEHOFF, R.M.; MARKS, R.G.; KOWEY, P.; MESSERLI, F.H.; MANCIA, G.; CANGIANO, J.L.; GARCIA-BARRETO, D.; Kelta, M.; ERDINE, S.; BRISTOL, H.A.; KOLB, H.R.; BAKRIS, G.L.; COHEN, J.D.; PARMLEY, W.W.; INVEST INVESTIGATORS. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*, v. 290, n. 21, p. 2805–2816, 2003.
30. LAW, M.R.; WALD, N.J.; MORRIS, J.K.; JORDAN, R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*, v. 326, p. 1–8, 2003.
31. FLACK, J.M.; YUNIS, C.; PREISSER, J.; HOLMES, C.B.; MENSAH, G.; MCLEAN, B.; SAUNDERS, E. The rapidity of drug dose escalation influences blood pressure response and adverse effects burden in patients with hypertension: the Quinapril Titration Interval Management Evaluation (TIME) Study. *Arch. Intern. Med.*, v. 160, n. 12, p. 1842–1847, 2000.
32. ROSS, S.D.; AKHRAS, K.S.; ZHANG, S.H.; ROZINSKY, M.; NALYSNYK, L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*, v. 21, n. 8, p. 940–953, 2001.
33. SAKAI, H.; HAYASHI, K.; ORIGASA, H.; KUSUNOKI, T. An application of meta-analysis techniques in the evaluation of adverse experiences with antihypertensive agents. *Pharmacopidemiol. Drug. Saf.*, v. 8, n. 3, p. 169–177, 1999.
34. COYNE, K.S.; DAVIS, D.; FRENCH, F.; HILL, M.N. Health-related quality of life in patients treated for hypertension: a review of literature from 1990 to 2000. *Clin. Ther.*, v. 24, n. 1, p. 142–169, 2001.
35. KLONER, R.A.; WEINBERGER, M.; POOL, J.L.; CHRYSTANT, G.G.; PRASAD, R.; HARRIS, S.M.; ZYCZYNSKI, T.M.; LEIDY, N.K.; MICHELSON, E.L.; COMPARISON OF CANDESARTAN AND AMLODIPINE FOR SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY (CASTLE) STUDY INVESTIGATORS. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety/Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. *Am. J. Cardiol.*, v. 87, n. 6, p. 727–731, 2001.
36. PAPADEMETRIOU, V.; PRISANT, M.; NEUTEL, J.M.; WEIR, M.R. Efficacy of low-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide compared with amlodipine and enalapril in men and women with essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, v. 81, p. 1363–1365, 1998.
37. BLACK, H.R.; ELLIOTT, W.J.; GRANDITS, G.; GRAMBSCH, P.; LUCENTE, T.; WHITE, W.B.; NEATON, J.D.; GRIMM JR, R.H.; HANSSON, L.; LACOURCIERE, Y.; MULLER, J.; SLEIGHT, P.; WEBER, M.A.; WILLIAMS, G.; WITTES, J.; ZANCHETTI, A.; ANDERS, R.J.; CONVINC RESEARCH GROUP. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*, v. 289, p. 2073–2082, 2003.
38. MCMURRAY, J.J.V.; ÖSTERGREN, J.; SWEDBERG, K.; GRANGER, C.D.; HELD, P.; MICHELSON, E.L.; OLOFSSON, B.; YUSUF, S.; PFEFFER, M.A.; FOR THE CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, v. 362, p. 767–771, 2003.
39. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução-RDC nº 268, de 26 de setembro de 2003 - D.O.U de 29/09/2003.
40. PAPADEMETRIOU, V.; PRISANT, M.; NEUTEL, J.M.; WEIR, M.R. Efficacy of low-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide compared with amlodipine and enalapril in men and women with essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, v. 81, p. 1363–1365, 1998.
41. WILLIAMS, G.H.; BURGESS, E.; KOLLOCH, R.E.; RUILOPE, L.M.; NIEGOWSKA, J.; KIPNES, M.S.; RÖNIKER, B.; PATRICK, J.L.; KRAUSE, S.L. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, v. 93, n. 8, p. 990–996, 2004.
42. OPARIL, S.; AURUP, P.; SNAVELY, D.; GOLDBERG, A. Efficacy and safety of losartan/hydrochlorothiazide in patients with severe hypertension. *Am. J. Cardiol.*, v. 87, p. 721–726, 2001.
43. JULIUS, S.; KJELDSEN, S.E.; WEBER, M.; BRUNNER, H.R.; EKMAN, S.; HANSSON, L.; HUA, T.; LARAGH, J.; MCINNES, G.T.; MITCHELL, L.; PLAT, F.; SCHORK, A.; SMITH, B.; ZANCHETTI, A.; VALUE TRIAL GROUP. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, v. 363, n. 9426, p. 2022–2031, 2004.
44. DICKSTEIN, K.; KJEKSHUS, J.; OPTIMAAL STEERING COMMITTEE FOR THE OPTIMAAL STUDY GROUP. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*, v. 360, n. 9335, p. 752–760, 2002.
45. PARVING, H.H.; LEHNERT, H.; BROCHNER-MORTENSEN, J.; GOMIS, R.; ANDERSEN, S.; ARNER, P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, v. 345, n. 12, p. 870–878, 2001.
46. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients (HOPE). *N. Engl. J. Med.*, v. 342, n. 3, p. 145–153, 2000.
47. COHN, J.N.; TOGNONI, G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, v. 345, n. 23, p. 1667–1675, 2004.



FATORES DE RISCO

Climatério, hipertensão arterial e qualidade de vida: efeitos do treinamento aeróbico e da terapia hormonal

Climacteric, hypertension and quality of life: effects of aerobic training and hormone therapy

Autores:

Crivaldo Gomes Cardoso Junior
Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz*

Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (LAHAM-EEFEUSP)

Bruna Oneda
Carolina Kimie Moriyama

Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Taís Tinucci

Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (LAHAM-EEFEUSP), Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Angela Maggio da Fonseca

Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Palavras-chave: menopausa, exercício aeróbico, mulher, pressão arterial, sintomas.

Key words: menopause, aerobic exercise, women, blood pressure, symptoms.

*Endereço para correspondência:

Av. Prof. Mello Moraes, 65 – Butantã
05508-900 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3091-3136 / Fax.: (11) 3813-5921
E-mail: cforjaz@usp.br

Financiado pela FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Recebido em 08/06/2007. Aceito em 13/09/2007.

Resumo

A pós-menopausa se acompanha de alterações fisiológicas induzidas pela falta de estrogênio, que levam ao aumento da pressão arterial e redução da qualidade de vida. A terapia hormonal é comumente empregada para combater os sintomas climatéricos e aumentar a densidade óssea, melhorando a qualidade de vida. Entretanto, o efeito desta terapia sobre a pressão arterial ainda é controverso, de modo que em hipertensas seu uso deve seguir um esquema individualizado. O treinamento aeróbico é recomendado para mulheres na pós-menopausa devido a seus benefícios cardiovasculares, metabólicos, emocionais e ósseos, que melhoram a qualidade de vida e reduzem a pressão arterial. Entretanto, apesar de várias mulheres fazerem uso da terapia hormonal e do treinamento aeróbico ser recomendado, o efeito da associação dessas duas condutas foi pouco estudado, sendo este um campo relevante e aberto para pesquisas.

Abstract

Post-menopausal period is followed by many physiological changes induced by estrogen deficiency, and it results in a decline in quality of life and an increase in blood pressure. Hormone therapy is used in post-menopausal state to decrease climacteric symptoms and to increase bone density, resulting in a better quality of life. However, the effect of this therapy on blood pressure is controversial. Thus, its prescription to hypertensive women should follow an individualized schedule. Aerobic training is recommended to post-menopausal women because of its physiological and psychological benefits, that improves quality of life and decreases blood pressure. However, despite the fact that many women receive hormone therapy and aerobic training is recommended for them, the effects of the association between these interventions were poorly studied. Thus, this is an open field for studies.

Introdução

O climatério é o período do ciclo biológico da vida da mulher situado entre a menacme e a senescência, e compreende





a faixa etária dos 40 aos 65 anos. Dentre todas as etapas que o compõe (pré-menopausa, perimenopausa, menopausa e pós-menopausa), a mais marcante é, indubitavelmente, a menopausa¹.

A menopausa é um evento agudo que acontece na vida da mulher, caracterizado pela última menstruação espontânea. Esse evento decorre de alterações nos níveis dos hormônios sexuais femininos, como a diminuição dos níveis circulantes de estrogênio e progesterona, concomitantemente à elevação dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Portanto, é a partir dessa falência ovariana que se verifica a esterilidade definitiva da mulher¹.

Além da importante influência da menopausa na vida reprodutiva da mulher, ela também marca o início da fase pós-menopausa, que se caracteriza por grandes modificações antropométricas, metabólicas, hemodinâmicas e emocionais, que culminam com a predisposição ao surgimento ou agravamento de diversas doenças, sobretudo as de ordem cardiovascular². Dados clínicos e epidemiológicos demonstram claramente o dimorfismo sexual no desenvolvimento da doença cardiovascular em humanos³. Nas mulheres há um aumento exponencial de eventos cardiovasculares em idades mais avançadas em comparação com os homens, sendo que o início da equivalência nas taxas de eventos cardiovasculares entre os sexos coincide com o advento da menopausa³. Assim, a incidência de doença cardiovascular é baixa em mulheres pré-menopausadas, mas aumenta acentuadamente após a menopausa, de modo que morrem 500 mil mulheres por ano nos Estados Unidos por conta da doença cardiovascular⁴. Cabe ressaltar que os ataques cardíacos nos Estados Unidos matam mais mulheres do que a soma de todos os tipos de câncer⁴. Além disso, o acidente vascular cerebral é a terceira maior causa de incapacidade, matando duas vezes mais do que o câncer de mama⁴.

No Brasil, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, destacando-se o acidente vascular cerebral, que é a causa número um em todas as regiões, acometendo as mulheres em maior proporção⁵. Nesse quadro, sabe-se que a elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para a doença cardiovascular de modo geral e, principalmente, para o acidente vascular cerebral⁶. As mulheres, quando comparadas aos homens, apresentam tendência a menores taxas de prevalência de hipertensão arterial em idades abaixo dos 55 anos⁷. Mas, após essa idade a pressão arterial aumenta nas mulheres e a taxa de hipertensão se torna mais prevalente ou, pelo menos, igualmente prevalente ao homem⁷. Dessa forma, como o aumento da prevalência de hipertensão coincide com o período da menopausa, é possível imaginar que o hipoestrogenismo possa ter relação com o aumento da pressão arterial em mulheres pós-menopausadas. Todavia, permanece controverso se a diminuição dos níveis circulantes de estrogênio, isoladamente, contribui para o aumento da pressão arterial ou se esse aumento se deve a outras modificações importantes dessa fase, como o aumento da produção de hormônios pituitários, o aumento do peso corporal, o aumento da resistência à insulina, as alterações na função e na estrutura endotelial, a hiperatividade nervosa simpática, ou, ainda, a combinação de todos esses fatores⁸.

Além das alterações fisiológicas expostas anteriormente – do processo de envelhecimento com toda a gama de consequências físicas, psicológicas e sociais –, somam-se, na pós-menopausa, as peculiaridades sintomatológicas vivenciadas pela mulher, como os sintomas vasomotores e urogenitais e os distúrbios do sono⁹. Assim, a qualidade de vida piora, ou ao menos tende a piorar, no período da pós-menopausa¹⁰.

Na tentativa de abrandar, evitar ou prevenir a sintomatologia climatérica, freqüentemente presente nesse período da vida da mulher, a terapêutica hormonal, com suplementação exógena dos hormônios sexuais femininos (estrogênio e/ou progestogênio), tem sido habitualmente empregada. Os efeitos dessa terapia têm, freqüentemente, resultado na melhora da qualidade de vida de mulheres pós-menopausadas¹¹. No entanto, ainda há controvérsias sobre a real influência que a administração exógena do hormônio exerce sobre a pressão arterial, bem como sobre os demais fatores de risco cardiovascular. Alguns ensaios clínicos¹² e observacionais¹³ têm demonstrado que a terapia hormonal reduz o risco cardiovascular. Por outro lado, estudos mais amplos^{14,15} não evidenciaram esse suposto benefício, tendo relatado inclusive maior risco de doença tromboembólica. Diversos aspectos podem ser levantados para explicar essa controvérsia e esse assunto precisa ser revisado detalhadamente.

Além da terapia hormonal, outra conduta que pode influenciar a pressão arterial e o risco cardiovascular de mulheres na pós-menopausa é a realização crônica de exercícios físicos. Tem sido demonstrado que a inatividade física está relacionada ao maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial¹⁶. Diversos estudos^{17,18} demonstraram que o exercício aeróbico é capaz de conferir a seus praticantes um efeito cardioprotetor, devido a sua atuação benéfica direta sobre a função cardiovascular e seu auxílio no controle dos fatores de risco. Associada a esses efeitos, a atividade física pode ainda promover benefícios psicológicos aos seus praticantes, tais como a melhora do estado de disposição, a diminuição do estresse e da ansiedade e o aumento do sentimento de auto-estima, que contribuem para melhorar o bem-estar geral e a qualidade de vida¹⁹.

Pelo exposto, fica evidente que o período da pós-menopausa se acompanha de várias alterações fisiológicas e emocionais que predis põem a elevação da pressão arterial e piora da qualidade de vida, o que pode ser exacerbado pela presença concomitante do sedentarismo. A terapêutica hormonal e a prática regular de exercícios físicos parecem apresentar o efeito potencial de modificar essas relações. Desta forma, este artigo versará sobre a relação do climatério com a hipertensão arterial e a qualidade de vida, discutindo os efeitos do treinamento aeróbico e da terapêutica hormonal.

Efeito do hipoestrogenismo sobre a pressão arterial e a qualidade de vida

Alguns autores²⁰ sugerem que o hipoestrogenismo, decorrente da menopausa, se associa à elevação da pressão arterial. De fato, a ação biológica do estrogênio é de suma impor-



tância para o controle da pressão arterial. O estrogênio, acoplado ao seu receptor, forma o complexo estrogênio-receptor, que influencia a função de diversos sistemas de regulação cardiovascular, como a função endotelial e a atividade nervosa simpática²¹.

No endotélio, o estrogênio mantém a função endotelial através de mecanismos genômicos (longo prazo) e não-genômicos (curto prazo). Genomicamente, incluem-se seus efeitos sobre a aterosclerose, o aumento de crescimento de células vasculares e a diminuição de crescimento de células musculares lisas²². Em curto prazo, destaca-se a ação estimulante do estrogênio sobre a vasodilatação endotélio-dependente, mediada pela ativação da enzima óxido nítrico sintetase endotelial²³. Assim, tem sido verificada a diminuição da complacência arterial em mulheres na pós-menopausa²⁴, o que, por si só, é um fator de risco independente para a elevação da pressão arterial²⁴.

Quanto à atividade nervosa simpática, ela sofre nas mulheres um substancial aumento por volta dos 50 anos de idade²⁵. Não é claro, porém, se esse incremento ocorre pelo envelhecimento ou pelo hipostrogenismo. Até recentemente acreditava-se que a deficiência estrogênica era a principal responsável, uma vez que foi encontrada atividade simpática periférica mais alta em mulheres na pós-menopausa, comparadas com mulheres pré-menopausadas de mesma idade²⁵. Recentemente outros autores²⁶ encontraram atividade nervosa simpática periférica similar entre mulheres pré e pós-menopausadas de idade entre 40–55 anos. Independentemente do fator causador sabe-se que a atividade nervosa simpática apresenta relação positiva com a pressão arterial, principalmente em mulheres acima de 40 anos²⁶.

Todas as alterações acima podem ser parcialmente responsáveis pela redução de aproximadamente 20% a 30% no fluxo sanguíneo das pernas após a menopausa, o que resulta num aumento aproximado de 50% na resistência vascular desse membro, podendo ser responsável pela elevação da pressão arterial²⁶.

Além das consequências neurais e hemodinâmicas, o hipostrogenismo também acarreta modificações metabólicas que podem contribuir para a elevação da pressão arterial.

A deficiência estrogênica provoca uma cascata de eventos metabólicos no organismo da mulher, como o aumento do colesterol total e dos triglicérides, o aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), a diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), o acúmulo de gordura na região visceral, a diminuição da secreção e da sensibilidade do organismo à ação da insulina e a hiperinsulinemia compensatória⁸. Todos esses fatores resultam no aumento da prevalência da síndrome metabólica após a menopausa⁸. Além disso, essas modificações metabólicas se acompanham de alterações importantes, como aumento da reabsorção renal de sódio²⁷, aumento da atividade nervosa simpática e alterações no leito vascular⁸ que, sabidamente, contribuem para a elevação da pressão arterial e, conseqüentemente, para o desenvolvimento da hipertensão arterial.

Somando-se a todas as alterações supradescritas, outra conseqüência importante, que decorre da redução da taxa estrogênica, é o surgimento de queixas relacionadas às irregula-

ridades menstruais, aos sintomas advindos de alterações vulvovaginais e, principalmente, aos sintomas vasomotores⁹. Embora exista ampla variação na exibição dessa sintomatologia, no Brasil a taxa de prevalência dos sintomas vasomotores encontra-se entre 30% e 60%⁹. Para muitas mulheres, tais sintomas podem ser vivenciados como sendo extremamente negativos, trazendo sérias conseqüências para a qualidade de vida. Além disso, outras variáveis, tais como distúrbios do sono, estado geral de saúde, síndrome pré-menstrual anterior, níveis do estresse percebido, problemas cotidianos, fatores socioeconômicos, estilo de vida e queixas psicossomáticas, como irritabilidade, esquecimento e perda de energia, também se relacionam à diminuição da qualidade de vida nessa fase. De fato, comparações da qualidade de vida em diferentes estágios da vida da mulher têm demonstrado que mulheres na perimenopausa apresentam maiores índices de dor corporal e limitações advindas de problemas físicos ou emocionais, menor índice de saúde percebida, e mais queixas de sintomas físicos e somáticos que mulheres na pré-menopausa²⁸.

As evidências atuais mostram que o hipostrogenismo exerce ações multifatoriais no organismo da mulher. No entanto, o processo de envelhecimento, por si só, também representa modificações importantes em todo o organismo. Desse modo, não se deve atribuir isoladamente ao hipostrogenismo as alterações observadas em todos os aspectos da pós-menopausa, incluindo a elevação da pressão arterial e a redução da qualidade de vida.

Efeito da terapia hormonal sobre a pressão arterial e a qualidade de vida

Considerando-se as possíveis conseqüências que o hipostrogenismo promove no organismo da mulher, avanta-se a questão se a suplementação exógena do estrogênio seria capaz de reverter os prejuízos decorrentes de sua diminuição. Assim, a terapia hormonal é um recurso medicamentoso que visa o alívio dos sintomas climatéricos e também a profilaxia e/ou tratamento da osteoporose²⁹. Ela pode ser feita incluindo-se diferentes hormônios (estrogênio isolado ou associado ao progestogênio), usando-se diferentes vias de administração (oral e parenteral), empregando-se diferentes doses (altas e baixas) e utilizando-se de diferentes esquemas terapêuticos (contínuo simples, combinado contínuo, cíclico simples, combinado cíclico contínuo e combinado cíclico seqüencial)²⁹. Vale ressaltar que a estrogênioterapia isolada está associada ao aumento de risco de hiperplasia e/ou câncer de endométrio, sendo, portanto, prescrita para mulheres histerectomizadas. Para mulheres com útero intacto, a prescrição do estrogênio deve ser associada a um progestogênio²⁹.

Embora os benefícios da terapia hormonal sobre os pontos levantados anteriormente já estejam bem definidos, seus efeitos sobre o risco cardiovascular ainda são controversos. Nesse sentido, alguns ensaios clínicos¹³ apontam diminuição de eventos coronarianos, na ordem de 30% a 50% na vigência da terapia hormonal. No entanto, de 1998 a 2002, estudos amplos e controlados (HERS¹⁴, ERA³⁰ e WHI¹⁵) não evidenciaram



esse suposto benefício cardiovascular da terapia hormonal e ainda verificaram maior risco relativo para câncer de mama e para doença tromboembólica, como, por exemplo, o acidente vascular cerebral. Entretanto, os dois primeiros estudos envolveram indivíduos em prevenção secundária e, no terceiro estudo, utilizou-se uma amostra de idade mais avançada, com menopausa há muitos anos, e empregou-se apenas uma combinação fixa de terapia hormonal. Assim, os resultados devem ficar restritos à prevenção secundária e ao regime de tratamento empregado às pacientes, não devendo ser extrapolados para outras populações, como mulheres no período peri ou pós-menopáusicas imediato, ou para outros tipos de regimes terapêuticos.

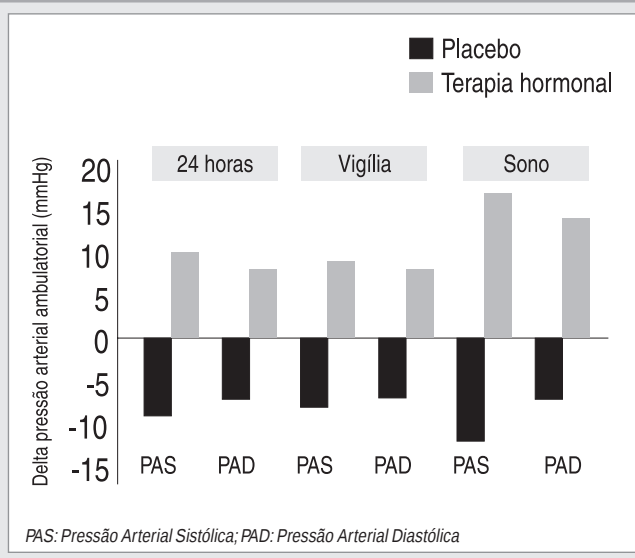
Portanto, para o êxito desta terapia é necessária uma informação adequada e equilibrada sobre os benefícios e riscos que os hormônios acarretam, além do conhecimento aprofundado sobre os tipos de hormônios, as vias de administração e, até mesmo, os esquemas terapêuticos adotados, respeitando a individualidade biológica, bem como os estados patológicos coexistentes e/ou antecedentes à utilização desse recurso terapêutico.

Da mesma forma que para os eventos cardiovasculares, o efeito da terapia hormonal de estrogênio sobre a pressão arterial é controverso. Alguns estudos³¹ sugerem que o estrogênio pode ter um efeito hipotensor, enquanto outros³² não observaram efeito sobre a pressão arterial e outros³³ ainda verificam aumento da mesma. Foi sugerido que a associação ao progestogênio poderia ser o fator determinante da ausência de efeito hipotensor com a terapia hormonal. Porém, no estudo PEPI (*Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention Trial*)³⁴, em que foram utilizados cinco esquemas de tratamento, dos quais dois envolviam apenas o estrogênio e três incluíam os progestogênios, houve aumento semelhante das pressões arteriais sistólicas e diastólicas em todos os grupos. A elevação da pressão arterial pode estar vinculada ao esquema terapêutico, pois apesar de os tipos e doses dos hormônios serem variados, a via de administração foi sempre a mesma, ou seja, em todos os braços do estudo foi utilizada a via oral de tratamento. De fato, os estrogênios, quando administrados pela via oral, passam pelo fígado antes de atingirem a circulação e são excretados pela urina e pela bile²⁹. Nessa primeira passagem hepática, o estrogênio estimula o fígado a produzir uma quantidade excessiva de proteínas, como o angiotensinogênio²⁹ que pode ser o responsável pela elevação da pressão arterial. De fato, numa análise preliminar de um estudo que estamos realizando, o uso de terapia estrogênica por via oral induziu aumento da pressão arterial de 24 horas em mulheres hysterectomizadas na pós-menopausa (figura 1). Por outro lado, estudos com o uso da terapia hormonal administrada por via transdérmica têm consistentemente demonstrado redução da pressão arterial³⁴.

Além de poder exercer um efeito direto sobre a pressão arterial, a terapia hormonal pode promover diversos outros efeitos que interferem nos mecanismos de regulação da pressão arterial, mas esta interferência também é controversa.

A terapia hormonal, normalmente, não resulta em aumento do peso corporal e pode melhorar a distribuição da gordura

FIGURA 1



corporal, diminuindo a proporção abdominal de armazenamento energético³⁵. Além disso, alguns estudos³⁶ têm observado aumento da sensibilidade à insulina com o uso dessa terapia. No entanto, quando o estrogênio é administrado por via oral e em altas doses, pode resultar num efeito oposto³⁶, aumentando a resistência à insulina por diminuir o IgF1 no fígado e, conseqüentemente, aumentar o hormônio do crescimento, que é hiperglicemiante³⁷.

A terapia estrogênica atua induzindo a síntese de receptores de LDL, aumentando o catabolismo e, portanto, diminuindo o conteúdo plasmático dessa lipoproteína³⁸. Além disso, por serem antioxidantes, os estrogênios atuam diminuindo a captação de LDL pela parede arterial e interferem na oxidação da LDL, além de inibirem a contração excessiva em resposta à acetilcolina, observada próximo às placas ateroscleróticas, preservando a função endotelial³⁹.

Os efeitos da terapia hormonal sobre a atividade nervosa simpática periférica ainda são controversos e acredita-se que as discrepâncias nos resultados dos estudos também possam estar relacionadas aos esquemas terapêuticos empregados, bem como ao tempo de tratamento. Vongpatanasin *et al.*⁴⁰ verificaram redução em 30% da atividade nervosa simpática de mulheres pós-menopausadas após oito semanas de utilização do tratamento transdérmico de estrogênio. Weitz *et al.*⁴¹ também verificaram diminuição da atividade nervosa simpática em apenas dois dias de tratamento com a mesma terapia. Contrariamente, a administração oral do estrogênio não alterou a atividade nervosa simpática periférica de mulheres pós-menopausadas⁴⁰, sendo que um estudo³² ainda evidenciou aumento do tônus simpático em parte da sua amostra após uso da terapia hormonal oral.

Quanto ao fluxo sanguíneo muscular, sabe-se que ele se encontra aumentado em mulheres que fazem uso de terapia estrogênica, quando há comparação com mulheres com hipostrogênismo⁴². Esse efeito também foi verificado com a



administração do estrogênio associado ao progestogênio, por via oral, em doses mais baixas do que as comumente utilizadas⁴³. Tal fato parece estar relacionado ao potente efeito vasodilatador do estrogênio, o que pode contribuir para a diminuição da pressão arterial.

Apesar das controvérsias geradas em torno do sentido profilático da utilização da terapia hormonal para os aspectos cardiovasculares, como dito anteriormente, ela tem se mostrado bastante eficiente no tratamento de sintomas vasomotores, reduzindo em 70% a frequência das ondas de calor⁴⁴. Além disso, ela diminui eficazmente os sintomas urogenitais e as disfunções sexuais⁴⁵, além de melhorar a qualidade do sono⁴⁶. A terapia hormonal também tem mostrado resultados eficientes no controle de queixas atípicas do climatério, como agitação, nervosismo, mudanças de humor, ansiedade, irritabilidade, perda de memória e concentração, diminuição do desejo sexual, cansaço, dores de cabeça, dores musculares e articulares⁴⁷. Assim, embora seja difícil precisar, devido à natureza subjetiva desse conceito, tem sido demonstrado que, tanto as alterações imediatas da terapia hormonal quanto aquelas de ordem mais preventiva, podem contribuir para um aumento da qualidade de vida dessas mulheres. De fato, estudos^{11,48} investigando essa problemática têm relatado melhora expressiva dessa variável com diferentes esquemas terapêuticos.

Diante do exposto, é imperioso ressaltar que devido às controvérsias existentes, a hipertensão arterial não é um dos fatores que determinam o uso de terapia hormonal em mulheres no período da pós-menopausa, mas deve ser um dos fatores a serem considerados na individualização terapêutica mais apropriada a cada mulher.

Efeito do treinamento aeróbico sobre a pressão arterial e a qualidade de vida

O exercício aeróbico promove diversas adaptações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular. Nesse sentido, o treinamento aeróbico promove aumento do calibre das artérias coronárias, bem como a possível formação de novos vasos (angiogênese)⁴⁹. Outra importante adaptação fisiológica ao exercício aeróbico é a modificação do controle da resistência coronariana, aumentando a resposta às drogas vasodilatadoras e inibindo a resposta às drogas vasoconstritoras⁵⁰. Essas modificações resultam no aumento do fluxo sanguíneo coronariano e, conseqüentemente, do transporte de oxigênio para o miocárdio.

Além das modificações coronarianas, o exercício aeróbico aumenta a massa do ventrículo esquerdo, aumentando a espessura do septo e da parede ventricular esquerda e aumentando também o diâmetro da cavidade interna desse ventrículo⁵¹. Esse quadro se denomina “Hipertrofia Excêntrica”. Essa modificação estrutural se reflete em importantes alterações funcionais, como o aumento do volume sistólico tanto na condição de repouso quanto durante o exercício em cargas submáximas e a diminuição da frequência cardíaca nessas condições, o que resulta na manutenção do débito cardíaco⁵¹. Além disso, há aumento do volume sistólico máximo com aumento conseqüente do débito cardíaco máximo⁵². O mecanismo neural responsável pela

diminuição da frequência cardíaca pós-treinamento aeróbico ainda não está totalmente esclarecido, podendo estar relacionado à maior predominância parassimpática no coração⁵³ ou à modificação na atividade do nó sino-atrial⁵⁴, ou mesmo à diminuição da atividade nervosa simpática cardíaca⁵⁵.

Além das adaptações centrais, o treinamento aeróbico também promove adaptações periféricas importantes, aumentando a capacidade aeróbica da musculatura esquelética pelo aumento do número e tamanho das mitocôndrias, da atividade das enzimas oxidativas e do número de capilares, reduzindo assim a relação fibra/capilar⁵⁶.

Somando-se a esses efeitos diretos sobre o sistema cardiovascular, o treinamento aeróbico também apresenta influências benéficas sobre os fatores de risco cardiovascular.

Quanto à pressão arterial, tem sido extensamente demonstrado que o treinamento aeróbico reduz a pressão arterial de repouso, sendo essa diminuição associada ao nível inicial de pressão arterial, de modo que a maior redução é verificada em hipertensos⁵⁷. Da mesma forma, o efeito do treinamento aeróbico também reduz a pressão arterial de 24 horas, principalmente em hipertensos⁵⁷. Embora o mecanismo responsável pela queda da pressão arterial após o treinamento aeróbico ainda não esteja totalmente esclarecido, a diminuição da atividade nervosa simpática, as modificações metabólicas associadas ao treinamento aeróbico e às alterações psicogênicas parecem estar envolvidas.

As reduções da atividade nervosa simpática e da resistência vascular periférica após o treinamento aeróbico já foram bastante descritas na literatura⁵⁸. De fato, o treinamento aeróbico parece modificar o ponto de ajuste do controle barorreflexo^{59,60}, provocando uma adaptação neural, que mantém a atividade nervosa simpática atenuada⁵⁸.

Em relação às alterações metabólicas, o efeito do treinamento sobre os níveis lipídicos é variado na literatura, devido à heterogeneidade dos estudos. Em uma metanálise realizada por Tran & Weltman⁶¹, incluindo 95 trabalhos, observou-se diminuição dos níveis de colesterol total (6,3%), de LDL colesterol (10,1%) e da relação colesterol/HDL (13,4%), concomitantemente ao aumento dos níveis de HDL (5%) após o treinamento aeróbico. Além disso, o aumento do HDL total com o treinamento aeróbico parece se relacionar à elevação da subfração de HDL-2 e à apolipoproteína A1. O treinamento aeróbico reduz também os níveis de triglicérides e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)⁶². Quanto ao LDL, têm sido demonstrado⁶¹ as alterações na composição e no tamanho dessas partículas, de modo que as partículas pequenas e densas, que têm o maior poder aterogênico, estavam diminuídas.

Em relação à ação da insulina, demonstrou-se que o treinamento aeróbico aumenta a sensibilidade à insulina, reduzindo os níveis plasmáticos desse hormônio⁶³. O aumento dessa sensibilidade pode ocorrer em função do aumento da agregação da insulina ao seu receptor⁶⁴, bem como do aumento do número e da atividade intrínseca dos transportadores de glicose na membrana⁶⁵. Esses efeitos benéficos do treinamento aeróbico sobre a ação da insulina podem ser potencializados pela diminuição concomitante do peso corporal, da pressão arterial e do LDL-colesterol⁶⁶.

FIGURA 2

Dados Antropométricos

- ➡ Peso
- ➡ IMC

Dados Metabólicos

- ↑ Sensibilidade à insulina
- ➡ Colesterol total
- ➡ HDL
- ➡ LDL
- ➡ Triglicérides

Dados Cardiorrespiratórios

- ↑ Consumo pico de oxigênio
- ➡ Pressão arterial de repouso
- ➡ Pressão arterial ambulatorial (MAPA)

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial
➡ aumenta; ↑ mantém

Todas essas alterações metabólicas cursam no sentido de inibir a atividade nervosa simpática, melhorar a função endotelial e diminuir a atividade dos sistemas cinina-caliceína e renina-angiotensina-aldosterona. De fato, vários estudos⁶⁷ observaram diminuição da atividade nervosa simpática muscular após um período de treinamento aeróbico, e a função endotelial tem se mostrado consistentemente melhorada após esse treinamento⁶⁸.

Assim, os efeitos do treinamento aeróbico culminam com a redução do risco cardiovascular global, de modo que a mortalidade cardiovascular em indivíduos ativos é significativamente menor que nos inativos⁶⁹.

Embora os benefícios do treinamento aeróbico já estejam bem demonstrados em várias populações e sejam bastante propícios para as mulheres na pós-menopausa, pois se contrapõem às alterações normalmente observadas nesse período, os efeitos desse treinamento nesta população foram pouco estudados. Numa revisão recente, Asikainen *et al.*⁷⁰ encontraram apenas 28 estudos e verificaram que todos foram unânimes em afirmar que o treinamento físico melhora o condicionamento cardiorrespiratório, aumenta a força muscular, contribui para a redução do peso, melhora a massa óssea e ainda reduz os níveis de pressão arterial em mulheres na pós-menopausa.

Num estudo em andamento do nosso grupo (figura 2 – dados ainda não-publicados) temos observado aumento do consumo máximo de oxigênio e da sensibilidade à insulina após seis meses de treinamento aeróbico em mulheres saudáveis na pós-menopausa. O treinamento foi realizado em cicloergômetro, com uma frequência de três sessões semanais, com intensidade entre o limiar anaeróbico e o ponto de compensação respiratória, e duração de 50 minutos.

Em paralelo às adaptações fisiológicas, morfológicas, metabólicas e de redução dos fatores de risco, outras duas

importantes modificações podem ser identificadas no que diz respeito aos benefícios do exercício aeróbico para a saúde durante o climatério: a diminuição da sintomatologia e o aumento da qualidade de vida.

Nessa direção, há uma forte evidência apontando uma relação inversa entre o exercício e a sintomatologia, demonstrando que mulheres que se exercitam regularmente apresentam menores probabilidades de experimentar sintomas vasomotores quando comparadas às sedentárias. Um estudo realizado na Suécia⁷¹ com o intuito de comparar os sintomas da menopausa em 1.323 mulheres, entre 55 e 56 anos, indicou que apenas 5% das mulheres fisicamente ativas experimentaram sintomas severos (ondas de calor), comparadas com 14%–16% das mulheres pouco ativas ou sedentárias.

Além da redução da sintomatologia, os efeitos do exercício aeróbico no climatério estão associados a uma mudança na percepção da mulher acerca de seu próprio estado de saúde, promovendo uma influência positiva no bem-estar psicológico percebido, na melhora das funções físicas, cognitivas e sociais, e influenciando, tanto no domínio físico quanto mental, a qualidade de vida⁷².

Efeito da associação entre a terapia hormonal e o treinamento aeróbico

Embora tanto a terapia hormonal adequada quanto o treinamento aeróbico possam apresentar efeitos benéficos no período da pós-menopausa, os efeitos da associação dessas duas condutas ainda não foram devidamente investigados.

Até o momento, somente sete^{73–80} estudos se propuseram a testar a combinação da terapêutica hormonal com o treinamento aeróbico em fases precoces da fase pós-menopausa. Os resultados obtidos sugerem que esta associação promove maior aumento da estabilidade postural⁷³ e da densidade mineral óssea⁷⁴ que as condutas isoladas, além de ter um maior efeito na redução do número de fraturas⁷⁴ e no risco de desenvolver câncer de mama⁷⁵. Em relação a algumas variáveis cardiovasculares e metabólicas estudadas até o momento (modulação autonômica cardíaca⁷⁶, composição corporal⁷⁷ e metabolismo lipídico⁷⁸), a associação de terapia hormonal com treinamento aeróbico não apresentou efeitos aditivos aos obtidos com as condutas isoladas.

Já em estágios mais avançados da pós-menopausa, durante a senescência (60 a 72 anos), a associação do treinamento físico com a terapia hormonal se mostrou mais efetiva que as condutas isoladas na redução do colesterol total e nas lipoproteínas de baixa densidade, concomitantemente à elevação das lipoproteínas de alta densidade⁷⁹.

Na qualidade de vida, um estudo do nosso grupo⁸⁰ verificou que a adição da terapia hormonal ao treinamento aeróbico não potencializou os efeitos obtidos pelo treinamento físico.

O efeito desta associação sobre a pressão arterial ainda não foi investigado.

Dessa forma, fica clara a carência de estudos que se propuseram a investigar a interação de treinamento aeróbico e terapia hormonal durante o climatério, especialmente no período precoce da pós-menopausa.

Considerações finais

Diante das considerações apresentadas, torna-se claro que o climatério é uma fase de importantes modificações na vida da mulher – sobretudo no período da pós-menopausa –, em que ocorrem aumento exponencial na prevalência de hipertensão arterial e piora da qualidade de vida. A terapia hormonal é um recurso medicamentoso comumente empregado que visa abrandar ou mesmo reverter os sintomas climatéricos, de modo que pode influir positivamente na qualidade de vida de suas usuárias. Apesar disso, a terapia hormonal também oferece riscos àquelas mulheres que a utilizam indiscriminadamente. A relação risco/benefício do tratamento hormonal na

hipertensão arterial deve considerar um esquema terapêutico individualizado. Por outro lado, a realização crônica do exercício aeróbico confere a seus praticantes melhora da função cardiovascular, diminuição dos parâmetros marcadores de risco cardiovascular e melhora da qualidade de vida. Na hipertensão arterial, o treinamento aeróbico é efetivo para diminuir os níveis de pressão arterial, sendo mais efetivo nas mulheres que apresentam níveis mais elevados de pressão arterial. Por fim, é provável que a interação de terapia hormonal e treinamento aeróbico resulte num controle ainda melhor da pressão arterial e da qualidade de vida de mulheres climatéricas, sobretudo na pós-menopausa; no entanto essa associação ainda precisa ser mais bem investigada.

Referências bibliográficas

1. UTIAN, W. H. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. **Climacteric**, v. 2, p. 284–286, 1999.
2. ZARATE, A.; SAUCEDO, R.; BASURTO, L.; MARTINEZ, C. Cardiovascular disease as a current threat of older women. Relation to estrogens. **Ginecol. Obstet. Mex.**, v. 75, p. 286–292, 2007.
3. BACHMANN, J.; FELDMER, M.; GANTEN, U.; STOCK, G.; GANTEN, D. Sexual dimorphism of blood pressure: possible role of the renin-angiotensin system. **J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.**, v. 40, p. 511–515, 1991.
4. HENDERSON, B. E.; ROSS, R. K.; PAGANINI-HILL, A.; MACK, T. M. Estrogen use and cardiovascular disease. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 154, p. 1181–1186, 1986.
5. LOTUFO, P. A. Stroke in Brazil: a neglected disease. **São Paulo Med. J.**, v. 123, p. 3–4, 2005.
6. LEWINGTON, S.; CLARKE, R.; QIZILBASH, N.; PETO, R.; COLLINS, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, p. 1903–1913, 2002.
7. KEARNEY, P. M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; MUNTNER, P.; WHELTON, P. K.; HE, J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**, v. 365, p. 217–223, 2005.
8. BENTLEY-LEWIS, R.; KORUDA, K.; SEELY, E. W. The metabolic syndrome in women. **Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.**, v. 3, p. 696–704, 2007.
9. HALBE H. W.; F. A.; PINOTTI, J. A. Epidemiologia do climatério. In: AL PE, ed. **Síndromes Climatéricas**. São Paulo: Atheneu; 1999: 9–14.
10. NACHTIGALL, L. E.; NACHTIGALL, M. J. Menopausal changes, quality of life, and hormone therapy. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 47, p. 485–488, 2004.
11. GRODSTEIN, F.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C.; MANSON, J. E.; JOFFE, M.; ROSNER, B.; FUCHS, C.; HANKINSON, S. E.; HUNTER, D. J.; HENNEKENS, C. H.; SPEIZER, F. E. Postmenopausal hormone therapy and mortality. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p. 1769–1775, 1997.
12. SAVER, B. G.; TAYLOR, T. R.; WOODS, N. F. Use of hormone replacement therapy in Washington State: is prevention being put into practice? **J. Fam. Pract.**, v. 48, p. 364–371, 1999.
13. KESSLER, C. M.; SZYMANSKI, L. M.; SHAMSIPOUR, Z.; MUESING, R. A.; MILLER, V. T.; LAROSA, J. C. Estrogen replacement therapy and coagulation: relationship to lipid and lipoprotein changes. **Obstet. Gynecol.**, v. 89, p. 326–331, 1997.
14. HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B.; VITTINGHOFF, E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. **Jama**, v. 280, p. 605–613, 1998.
15. ROSSOUW, J. E.; ANDERSON, G. L.; PRENTICE, R. L.; LACROIX, A. Z.; KOOPERBERG, C.; STEFANICK, M. L.; JACKSON, R. D.; BERESFORD, S. A.; HOWARD, B. V.; JOHNSON, K. C.; KOTCHEN, J. M.; OCKENE, J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **Jama**, v. 288, p. 321–333, 2002.
16. FAGARD, R. H. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. **J. Hypertens.**, v. 23, p. 265–267, 2005.
17. KODAMA, S.; TANAKA, S.; SAITO, K.; SHU, M.; SONE, Y.; ONITAKE, F.; SUZUKI, E.; SHIMANO, H.; YAMAMOTO, S.; KONDO, K.; OHASHI, Y.; YAMADA, N.; SONE, H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. **Arch. Intern. Med.**, v. 167, p. 999–1008, 2007.
18. HAYKOWSKY, M. J.; LIANG, Y.; PECHTER, D.; JONES, L. W.; MCALISTER, F. A.; CLARK, A. M. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 49, p. 2329–2336, 2007.
19. FOX, K. R. The influence of physical activity on mental well-being. **Public. Health Nutr.**, v. 2, p. 411–418, 1999.
20. WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; ANDERSON, G.; PSATY, B. M.; BLACK, H. R.; MANSON, J.; WONG, N.; FRANCIS, J.; GRIMM, R.; KOTCHEN, T.; LANGER, R.; LASSER, N. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. **Hypertension**, v. 36, p. 780–789, 2000.
21. ASHRAF, M. S.; VONGPATANASIN, W. Estrogen and hypertension. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 8, p. 368–376, 2006.
22. ARNAL, J. F.; SCARABIN, P. Y.; TREMOLIERES, F.; LAURELL, H.; GOURDY, P. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 18, p. 554–560, 2007.
23. LEUNG, S. W.; TEOH, H.; KEUNG, W.; MAN, R. Y. Non-genomic vascular actions of female sex hormones: physiological implications and signalling pathways. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 34, p. 822–826, 2007.
24. TEEDE, H. J. Sex hormones and the cardiovascular system: effects on arterial function in women. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 34, p. 672–676, 2007.
25. MATSUKAWA, T.; SUGIYAMA, Y.; WATANABE, T.; KOBAYASHI, F.; MANO, T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. **Am. J. Physiol.**, v. 275, p. R1600–R1604, 1998.
26. NARKIEWICZ, K.; PHILLIPS, B. G.; KATO, M.; HERING, D.; BIENIASZEWSKI, L.; SOMERS, V. K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. **Hypertension**, v. 45, p. 522–525, 2005.
27. BRUNETTE, M. G.; LECLERC, M. Effect of estrogen on calcium and sodium transport by the nephron luminal membranes. **J. Endocrinol.**, v. 170, p. 441–450, 2001.
28. MISHRA, G. D.; BROWN, W. J.; DOBSON, A. J. Physical and mental health: changes during menopause transition. **Qual. Life Res.**, v. 12, p. 405–412, 2003.
29. FONSECA, A.; BAGNOLI, V.; HALBE, H.; PINOTTI, J. **Terapia de Reposição Hormonal em situações especiais**. Rio de Janeiro: 2001.
30. HERRINGTON, D. M.; REBOUSSIN, D. M.; KLEIN, K. P.; SHARP, P. C.; SHUMAKER, S. A.; SNYDER, T. E.; GEISINGER, K. R. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. **Control Clin. Trials**, v. 21, p. 257–285, 2000.
31. VAN ITTERSUM, F. J.; VAN BAAL, W. M.; KENEMANS, P.; MIJATOVIC, V.; DONKER, A. J.; VAN DER MOOREN, M. J.; STEHOUWER, C. D. Ambulatory—not office—blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. **Am. J. Hypertens.**, v. 11, p. 1147–1152, 1998.
32. HUNT, B. E.; TAYLOR, J. A.; HAMNER, J. W.; GAGNON, M.; LIPSITZ, L. A. Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women. **Circulation**, v. 103, p. 2909–2914, 2001.
33. PRIME, D. D.; BROSNIHAN, K. B.; HERRINGTON, D. M. Effects of hormone therapy on blood pressure and the renin-angiotensin system in postmenopausal women. **Minerva Cardioangiol.**, v. 55, p. 477–485, 2007.
34. _____. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. **Jama**, v. 273, p. 199–208, 1995.
35. AUGOULEA, A.; MASTORAKOS, G.; LAMBRINOUDAKI, I.; CHRISTODOULAKOS, G.; CREATSAS, G. Role of postmenopausal hormone replacement therapy on body fat gain and leptin levels. **Gynecol. Endocrinol.**, v. 20, p. 227–235, 2005.
36. LINDHEIM, S. R.; PRESSER, S. C.; DITKOFF, E. C.; VIJOD, M. A.; STANCZYK, F. Z.; LOBO, R. A. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. **Fertil Steril.**, v. 60, p. 664–667, 1993.
37. CARDIM, H. Estudo do fator de crescimento insulina-símile (IGF-1) em mulheres após a menopausa, sob a terapêutica de reposição hormonal. In: **Faculdade de Medicina**. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999: 99.

38. LOBO, R.A. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. **Obstet. Gynecol.**, v. 75, p. 18S-25S; discussion 31S-35S, 1990.
39. SACK, M. N.; RADER, D.J.; CANNON, R.O.; 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. **Lancet**, v. 343, p. 269–270, 1994.
40. VONGPATANASIN, W.; TUNCEL, M.; MANSOUR, Y.; ARBIQUE, D.; VICTOR, R.G. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. **Circulation**, v. 103, p. 2903–2908, 2001.
41. WEITZ, G.; ELAM, M.; BORN, J.; FEHM, H.L.; DODT, C. Postmenopausal estrogen administration suppresses muscle sympathetic nerve activity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, p. 344–348, 2001.
42. MOREAU, K.L.; DONATO, A.J.; TANAKA, H.; JONES, P.P.; GATES, P.E.; SEALS, D.R. Basal leg blood flow in healthy women is related to age and hormone replacement therapy status. **J. Physiol.**, v. 547, p. 309–316, 2003.
43. SANADA, M.; HIGASHI, Y.; NAKAGAWA, K.; TSUDA, M.; KODAMA, I.; KIMURA, M.; CHAYAMA, K.; OHAMA, K. A comparison of low-dose and standard-dose oral estrogen on forearm endothelial function in early postmenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, p. 1303–1309, 2003.
44. MACLENNAN, A.; LESTER, S.; MOORE, V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. **Cochrane Database Syst. Rev.**, CD002978, 2001.
45. NELSON, H.D. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. **Jama**, v. 291, p. 1610–1620, 2004.
46. HAYS, J.; OCKENE, J.K.; BRUNNER, R.L.; KOTCHEN, J.M.; MANSON, J.E.; PATTERSON, R.E.; ARAGAKI, A.K.; SHUMAKER, S.A.; BRZYSKI, R.G.; LACROIX, A.Z.; GRANEK, I.A.; VALANIS, B.G. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 1839–1854, 2003.
47. VAN DER MOOREN, M.J.; KENEMANS, P. Postmenopausal hormone therapy: impact on menopause-related symptoms, chronic disease and quality of life. **Drugs**, v. 64, p. 821–836, 2004.
48. GENAZZANI, A.R.; NICOLUCCI, A.; CAMPAGNOLI, C.; CROSIGNANI, P.; NAPPI, C.; SERRA, G.B.; BOTTIGLIONI, E.; CIANCI, A.; DE ALOYSIO, D.; DONATI SARTI, C.; GAMBACCIANI, M.; MONTELEONE, P.; GENAZZANI, A.D.; GUASCHINO, S.; PALUMBO, G.; PETRAGLIA, F.; SCHONAUER, S.; VOLPE, A.; DI PAOLANTONIO, T.; NAGNI, M.; TEMPESTA, A.; CORONEL, G.A. Assessment of the QoL in Italian menopausal women: comparison between HRT users and non-users. **Maturitas**, v. 42, p. 267–280, 2002.
49. FRANKLIN, B.A. Exercise training and coronary collateral circulation. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 23, p. 648–653, 1991.
50. LAUGHLIN, M.H. Effects of exercise training on coronary transport capacity. **J. Appl. Physiol.**, v. 58, p. 468–476, 1985.
51. BRANDAO, M.U.; WAJNGARTEN, M.; RONDON, E.; GIORGI, M.C.; HIRONAKA, F.; NEGRAO, C.E. Left ventricular function during dynamic exercise in untrained and moderately trained subjects. **J. Appl. Physiol.**, v. 75, p. 1989–1995, 1993.
52. MCARDLE, W.; KATCH, F.; KATCH, V. **Exercise Physiology: Energy, Nutrition, and Human Performance**. 4 ed. Baltimore; 1996.
53. KENNEY, W.L. Parasympathetic control of resting heart rate: relationship to aerobic power. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 17, p. 451–455, 1985.
54. NEGRAO, C.E.; MOREIRA, E.D.; BRUM, P.C.; DENADAI, M.L.; KRIEGER, E.M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 25, p. 1045–1052, 1992.
55. GAVA, N.S.; VERAS-SILVA, A.S.; NEGRAO, C.E.; KRIEGER, E.M. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 26, p. 1129–1133, 1995.
56. HOLLOSZY, J.O. Adaptations of muscular tissue to training. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 18, p. 445–458, 1976.
57. FAGARD, R.H.; CORNELISSEN, V.A. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, v. 14, p. 12–17, 2007.
58. RAY, C.A.; HUME, K.M. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans: insights from microneurography. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 30, p. 387–391, 1998.
59. CLEROUX, J.; KOUAME, N.; NADEAU, A.; COULOMBE, D.; LACOURCIERE, Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. **Hypertension**, v. 19, p. 183–191, 1992.
60. CHANDLER, M.P.; DICARLO, S.E. Sinoaortic denervation prevents postexercise reductions in arterial pressure and cardiac sympathetic tonus. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. H2738–2745, 1997.
61. TRAN, Z.V.; WELTMAN, A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. **Jama**, v. 254, p. 919–924, 1985.
62. KOKKINOS, P.F.; FERNHALL, B. Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? **Sports Med.**, v. 28, p. 307–314, 1999.
63. BJORNTORP, P.; BERCHTOLD, P.; GRIMBY, G.; LINDHOLM, B.; SANNE, H.; TIBBLIN, G.; WILHELMSEN, L. Effects of physical training on glucose tolerance, plasma insulin and lipids and on body composition in men after myocardial infarction. **Acta Med. Scand.**, v. 192, p. 439–443, 1972.
64. HEATH, G.W.; GAVIN, J.R.; 3RD, HINDERLITER, J.M.; HAGBERG, J.M.; BLOOMFIELD, S.A.; HOLLOSZY, J.O. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. **J. Appl. Physiol.**, v. 55, p. 512–517, 1983.
65. GOODYEAR, L.J.; HIRSHMAN, M.F.; VALYOU, P.M.; HORTON, E.S. Glucose transporter number, function, and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. **Diabetes**, v. 41, p. 1091–1099, 1992.
66. GOODYEAR, L.J.; KAHN, B.B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annu. Rev. Med.**, v. 49, p. 235–261, 1998.
67. CORNELISSEN, V.A.; FAGARD, R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, p. 667–675, 2005.
68. OKAMOTO, T.; MASUHARA, M.; IKUTA, K. Combined aerobic and resistance training and vascular function: effect of aerobic exercise before and after resistance training. **J. Appl. Physiol.**, 2007.
69. PAFFENBARGER, R.S. JR.; HYDE, R.T.; WING, A.L.; LEE, I.M.; JUNG, D.L.; KAMPERT, J.B. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 538–545, 1993.
70. ASIKAINEN, T.M.; KUKKONEN-HARJULA, K.; MIILUNPALO, S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. **Sports Med.**, v. 34, p. 753–778, 2004.
71. IVARSSON, T.; SPETZ, A.C.; HAMMAR, M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 29, p. 139–146, 1998.
72. REJESKI, W.J.; BRAWLEY, L.R.; SHUMAKER, S.A. Physical activity and health-related quality of life. **Exerc. Sport Sci. Rev.**, v. 24, p. 71–108, 1996.
73. BERGSTROM, I.; LANDGREN, B.M.; PYYKKO, I. Training or EPT in perimenopause on balance and flushes. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 86, p. 467–472, 2007.
74. KELLEY, G.A. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.**, v. 77, p. 76–87, 1998.
75. SAXTON, J.M.; ZWIERSKA, I.; MATHUR, A.; CHANNER, K.S. Study protocol to investigate the effects of testosterone therapy as an adjunct to exercise rehabilitation in hypogonadal males with chronic heart failure. **BMC Cardiovasc. Disord.**, v. 6, p. 46, 2006.
76. JURCA, R.; CHURCH, T.S.; MORSS, G.M.; JORDAN, A.N.; EARNEST, C.P. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. **Am. Heart J.**, v. 147, p. e21, 2004.
77. FIGUEROA, A.; GOING, S.B.; MILLIKEN, L.A.; BLEW, R.M.; SHARP, S.; TEIXEIRA, P.J.; LOHMAN, T.G. Effects of exercise training and hormone replacement therapy on lean and fat mass in postmenopausal women. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 58, p. 266–270, 2003.
78. KLEBANOFF, R.; MILLER, V.T.; FERNHALL, B. Effects of exercise and estrogen therapy on lipid profiles of postmenopausal women. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 30, p. 1028–1034, 1998.
79. BINDER, E.F.; BIRGE, S.J.; KOHRT, W.M. Effects of endurance exercise and hormone replacement therapy on serum lipids in older women. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 44, p. 231–236, 1996.
80. MORIYAMA, C.; ONEDA, B.; BERNARDO, F.; CARDOSO JR, C.; FORJAZ, C.; ABRAHÃO, S.; MION JR, D.; FONSECA, A.; TINUCCI, T. A randomized placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on healthy related of quality of life in postmenopausal women. **Menopause**; in press, 2007.



TERAPÊUTICA

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona: indicações clínicas e abordagem da hiperpotassemia e do aumento da creatinina

Dual blockade of the renin-angiotensin aldosterone system: clinical indications and management of the hyperkalemia and creatinine increase

Autor:

Rogério Baumgratz de Paula

Professor Associado de Nefrologia – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Coordenador da Liga de Hipertensão – Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Palavras-chave: sistema renina-angiotensina-aldosterona, duplo bloqueio, hiperpotassemia, creatinina.

Key words: renin-angiotensin aldosterone system, dual blockade, hyperkalemia, creatinine.

Endereço para correspondência:

Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia – NIEPEN
Rua José Lourenço Khelmer, 1.300 – sobreloja
Bairro São Pedro
36036-330 – Juiz de Fora – MG
E-mail: rbaumgratz@msn.com

Financiado pelo Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia – Fundação IMEPEN e CAPES.
Recebido em 08/06/2007. Aceito em 13/09/2007.

Resumo

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores tipo 1 da angiotensina II, administrados isoladamente, constituem excelentes opções para o tratamento da hipertensão arterial, da insuficiência cardíaca congestiva, do infarto do miocárdio e para a redução da velocidade de progressão das nefropatias diabéticas e não-diabéticas. Nos últimos anos, alguns autores têm preconizado o uso combinado dessas drogas, com o objetivo de bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) de modo mais amplo. Esta prática é segura e eficaz, embora determinados subgrupos de pacientes possam apresentar elevação da creatinina e do potássio plasmáticos. Nesta revisão, serão abordadas as principais indicações para o bloqueio duplo do SRAA bem como a abordagem dos casos de elevação da creatinina e do potássio plasmático.

Abstract

Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptors antagonists, prescribed separately, are useful in the treatment of hypertension, congestive heart failure, myocardial infarction and for both diabetic and non-diabetic nephropathies. In the last few years, some authors have advocated that dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is more effective than the treatment with each agent alone. This approach seems to be safe and well tolerated, even though some groups of patients can develop hyperkalemia and an increase in serum creatinine concentration. This review considers the main indications for dual blockade of the RAAS, as well as the management of the increase in creatinine and in serum potassium levels.

Introdução

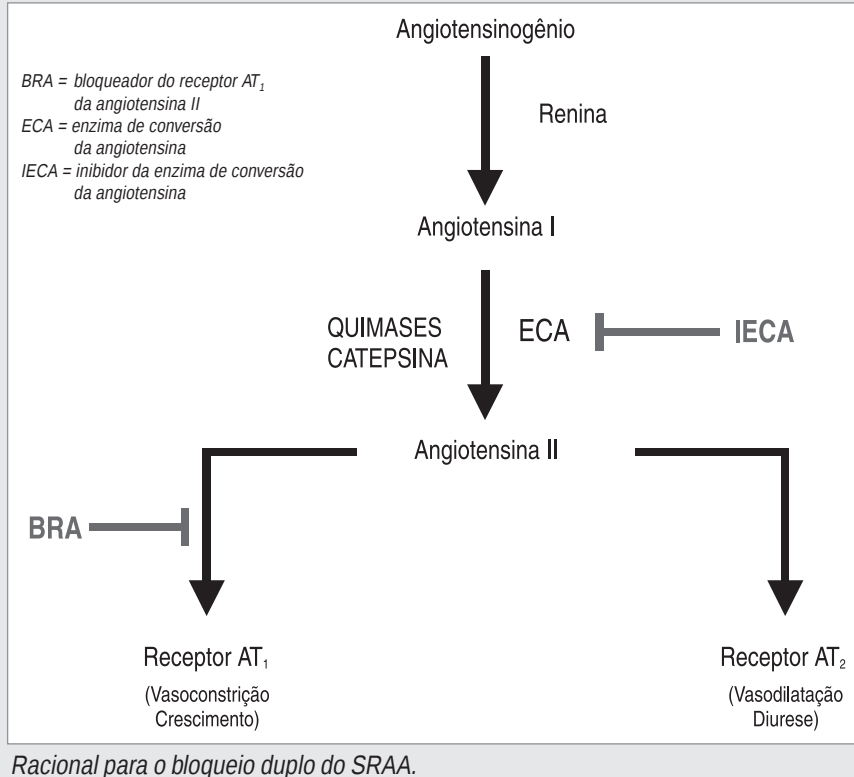
O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constitui uma excelente opção terapêutica para a hipertensão arterial (HA) bem como para a cárdio e nefroproteção. Evidências acumuladas até o presente momento indicam que o bloqueio do SRAA reduz de modo eficaz a pressão arterial¹, a hipertrofia ventricular esquerda², melhora a classe funcional da insuficiência cardíaca congestiva^{3,4} e reduz mortalidade pós-infarto do miocárdio⁵. O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou de bloqueadores dos receptores AT_1 da angiotensina II (BRAs) reduz a proteinúria e a velocidade de progressão da nefropatia diabética, bem como de nefropatias não-diabéticas⁶⁻⁹. Finalmente, essas medicações são eficazes na prevenção primária e secundária de acidentes vasculares encefálicos^{10,11}.

Com os objetivos de potencializar o bloqueio do SRAA e de reduzir a incidência de efeitos indesejáveis, nos últimos anos tem sido preconizada a associação de IECAs com BRAs, especialmente em pacientes de alto risco cardiovascular. Os benefícios desta associação parecem ser secundários ao antagonismo dos efeitos hemodinâmicos da angiotensina II; a supressão de fatores de crescimento celular, a redução do estresse oxidativo e de mediadores inflamatórios¹²⁻¹⁴.

Racional para o duplo bloqueio do SRAA

O bloqueio da enzima de conversão da angiotensina é acompanhado da formação de angiotensina II por meio de vias não-dependentes da ECA, tais como quimases e catepsinas¹⁴. Assim, a monoterapia com IECAs invariavelmente culmina no fenômeno de “escape” da angiotensina e, como consequência, na redução da eficácia anti-hipertensiva a longo prazo^{15,16}. Do mesmo modo, o bloqueio dos receptores do tipo 1 (AT_1) da angiotensina II perde eficácia ao longo das 24 horas¹⁷. Neste sentido, o bloqueio duplo do SRAA pode, em teoria, ser mais eficaz do que o uso de monoterapia isolada. De acordo com esta hipótese (figura 1), a angiotensina gerada pelas quimases e catepsinas em pacientes em uso de IECAs não seria capaz de se ligar aos receptores AT_1 , que estariam bloqueados. Ademais, a ocupação do receptor AT_1 pelos BRAs facilitaria a ligação da angiotensina II aos receptores do tipo 2 (AT_2), culminando em aumento da produção de óxido nítrico, bradicinina e GMPc, que induzem vasodilatação e natriurese¹⁴. No presente artigo, será discutida a importância do bloqueio duplo do SRAA por meio da associação de IECAs e de BRAs,

FIGURA 1



com ênfase nas indicações clínicas e na abordagem dos efeitos indesejáveis mais temidos, representados pela elevação da creatinina e do potássio plasmáticos.

Duplo bloqueio do SRAA: principais indicações clínicas

Hipertensão arterial

Estudos de curta duração e com pequeno número de pacientes têm demonstrado que o uso concomitante de IECAs e BRAs é mais eficaz para a redução pressórica do que cada droga isoladamente. Em um desses estudos, Azizi *et al.* avaliaram 117 pacientes, subdivididos em três grupos e tratados com losartan 50 mg/dia, enalapril 20 mg/dia ou losartan associado ao enalapril. Ao final de seis meses de acompanhamento, pacientes submetidos ao bloqueio duplo apresentaram níveis pressóricos significativamente inferiores (3–6 mmHg) aos grupos tratados com monoterapia com losartan ou com enalapril¹⁸. Em um estudo prospectivo realizado com 199 pacientes hipertensos e diabéticos, com microalbuminúria, o uso de lisinopril associado ao candesartana reduziu a pressão arterial diastólica (PAD) em 16,3 mmHg, enquanto a administração de lisinopril e de candesartana isoladamente reduziu a PAD respectivamente em 10,4 e em 10,7 mmHg¹⁹. Além disso, a redução da proteinúria foi mais intensa no grupo submetido ao bloqueio duplo. Estes dados são sugestivos de uma ação



aditiva ou sinérgica da associação de IECAs com BRAs. No entanto, são necessários estudos que incluam número maior de hipertensos, com acompanhamento de longo prazo e com uso de doses máximas, antes que essa conduta possa ser recomendada na prática clínica.

Insuficiência cardíaca

A eficácia do bloqueio duplo do SRAA em pacientes portadores de ICC foi demonstrada em 768 pacientes tratados com candesartana em doses crescentes, com enalapril ou com a combinação de candesartana com enalapril. Após 43 semanas de seguimento, o grupo tratado com a combinação das drogas apresentou menor volume diastólico final do ventrículo esquerdo, maior redução pressórica e menores níveis de aldosterona plasmática²⁰. No entanto, neste estudo não foi observada redução do número de internações nem diminuição da mortalidade. Posteriormente, o estudo Val-HeFT²¹ incluiu 5.010 pacientes portadores de ICC com fração de ejeção menor que 40%, tratados com terapia padrão, que incluía um IECA. Os pacientes foram randomizados para o uso de placebo ou de valsartan e acompanhados por dois anos. Os desfechos primários foram morbidade, mortalidade e necessidade de hospitalização. Ao final do acompanhamento, o grupo tratado com a adição de valsartan apresentou redução de 14% na mortalidade, além de melhora clínica da ICC. Assim, parece que o bloqueio duplo com valsartan e com captopril foi eficaz na redução da mortalidade em cardiopatas. No entanto, vale ressaltar, que em um subgrupo não-tratado previamente com IECA, o uso de valsartan reduziu em 33% a mortalidade cardiovascular, dado indicativo de que valsartan em monoterapia foi o responsável pela redução da mortalidade cardiovascular. Contudo, a adição de valsartan ao grupo previamente tratado com IECA e com betabloqueadores não reduziu a mortalidade cardiovascular quando comparado ao grupo placebo. Este resultado tem motivado críticas ao duplo bloqueio com IECAs e BRAs em portadores de ICC¹⁵. Por outro lado, no estudo CHARM-Added, também conduzido em pacientes portadores de ICC de grau moderado a severo, a adição de candesartana a um IECA reduziu a mortalidade bem como a necessidade de hospitalização²². Contrariamente ao estudo Val-HeFT, cerca de 50% dos pacientes neste estudo faziam uso prévio de betabloqueadores e não apresentaram piora da sobrevida com o uso combinado de betabloqueador, IECA e BRA. Portanto, parece que a inibição mais ampla do SRAA é eficaz na redução de eventos CV em pacientes com ICC.

Estes benefícios são menos consistentes em pacientes portadores de insuficiência coronariana. Assim, no estudo VALIANT, o uso combinado de captopril e de valsartan no pós-infarto imediato não reduziu a mortalidade CV, embora tenha reduzido desfechos secundários, tais como o número de internações por recorrência do infarto ou por ICC²³. Diferenças no perfil de risco cardiovascular das populações estudadas, bem como os diversos esquemas terapêuticos utilizados, podem justificar estas discrepâncias. Contudo, questões desta natureza permanecerão indefinidas ao menos até a publicação dos dados do estudo ONTARGET, que compara a monoterapia

com ramipril e com telmisartana, ao bloqueio combinado de ramipril e de telmisartana, em pacientes de alto risco cardiovascular, não-portadores de ICC²⁴. Enquanto esses resultados não são apresentados, vale ressaltar a pertinência das orientações das Sociedades Européia e Americana de Cardiologia^{25,26} que, em linhas gerais, recomendam a adição dos BRAs para pacientes com fração de ejeção baixa que permaneçam sintomáticos, apesar do tratamento clássico para a ICC. No entanto, ambas as sociedades destacam os riscos de hiperpotassemia secundários à combinação de IECAs e de BRAs a antagonista da aldosterona e a betabloqueadores.

Nefropatias

Estudos com um pequeno número de pacientes portadores de nefropatia diabética mostraram que uso de IECAs constitui uma estratégia eficaz para a redução da proteinúria e da velocidade de progressão da lesão renal⁶. Posteriormente, esses dados foram confirmados em populações com maior número de pacientes diabéticos e estendidos a pacientes portadores de nefropatias não-diabéticas^{8,9}. Do mesmo modo, dois importantes estudos confirmaram as propriedades nefroprotetoras dos BRAs em pacientes com diabetes tipo 2^{27,28}. Recentemente, alguns autores têm proposto que o bloqueio duplo do SRAA confere maior proteção tanto em pacientes com nefropatia diabética quanto em portadores de glomerulonefrites crônicas, especialmente por sua propriedade de reduzir a proteinúria e pelo melhor controle da hipertensão arterial^{19,29,30}. Em um desses estudos¹⁹, 199 pacientes portadores de nefropatia diabética foram tratados prospectivamente com a associação de candesartana 16 mg/dia, lisinopril 20 mg/dia ou com a combinação de candesartana 8 mg/dia e de lisinopril 10 mg/dia. Ao final de 12 semanas, o grupo tratado com a terapia combinada apresentou maior redução da proteinúria (56%) e menor velocidade de perda da filtração glomerular. Vale ainda ressaltar que o grupo que recebeu terapia combinada apresentou melhor controle pressórico quando comparado com os grupos que receberam monoterapia, achado que implica cardioproteção.

Mais recentemente, a publicação do estudo COOPERATE³⁰ reforçou este conceito em uma população de portadores de nefropatias não-diabéticas. Duzentos e sessenta e três pacientes proteinúricos, 65% dos quais eram portadores de glomerulonefrites crônicas, foram subdivididos em três grupos para receberem trandolapril 3 mg/dia, losartan 100 mg/dia ou a combinação das duas drogas. Ao final de três anos, o estudo foi interrompido pelo comitê revisor, devido ao elevado número de pacientes em monoterapia que atingiram os desfechos primários: duplicação da creatinina e/ou necessidade de terapia renal substitutiva. Um achado interessante nesse estudo foi o maior benefício obtido no grupo portador de glomerulonefrites e a correlação positiva entre redução da proteinúria e nefroproteção. Diferentemente de outros estudos, neste não foi observada diferença na redução pressórica nos três grupos estudados.

Com base no exposto, podemos concluir que o bloqueio duplo do SRAA desponta como alternativa terapêutica eficaz para a população de pacientes nefropatas.



Entre os mecanismos propostos para a nefroproteção com a combinação de IECAs e BRAs, citam-se a redução da pressão arterial sistêmica e da hipertensão glomerular; a melhora da permeabilidade e da seletividade da membrana basal glomerular a proteínas; a redução da expressão de fatores de crescimento e a preservação da nefrina, um componente da membrana basal glomerular que desempenha papel relevante na barreira de ultrafiltração^{14,32}.

Acidente vascular encefálico

A prevenção primária e secundária de acidentes vasculares encefálicos (AVE) tem sido demonstrada por meio da monoterapia com IECAs e com BRAs em populações de alto risco cardiovascular^{10,11}. Além do controle pressórico, outros mecanismos, tais como vasodilatação de artérias colaterais e aumento da resistência neuronal à hipóxia, têm sido propostos^{31,32}. Em relação ao bloqueio duplo, não existem dados consistentes e, novamente, informações do estudo ONTARGET são aguardadas com expectativa²⁴.

Riscos do bloqueio duplo

Os principais riscos do uso combinado de IECAs e de BRAs incluem a hipotensão grave, especialmente em portadores de ICC e em pacientes hipovolêmicos; a anemia; o angioedema e a elevação da creatinina e do potássio plasmáticos³².

Elevação leve e não-progressiva da creatinina é um achado esperado com o bloqueio duplo do SRAA. Incrementos entre 20% e 30% da creatinina são comumente observados em pacientes tratados com IECA isoladamente ou em associação com BRAs e indicam a eficácia do bloqueio da angiotensina II na redução da hipertensão intraglomerular³³.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina II também podem causar elevação do potássio plasmático, por estímulo à secreção de aldosterona. Em 1.500 pacientes avaliados em diferentes estudos, a elevação do potássio oscilou entre 0,3 e 0,6 mEq/L e obrigou a suspensão do IECA em cerca de 1,5 % da população estudada^{6,8,34-37}. Este percentual foi significativamente maior em pacientes com creatinina plasmática acima de 1,6 mg/dL e com potássio basal maior ou igual a 5,1 mEq/L. De 1.818 pacientes avaliados em outro estudo, 194 (11%) desenvolveram algum grau de hiperpotassemia. Destes, 37 apresentaram potássio maior que 5,6 mEq/L e apenas três pacientes apresentaram níveis superiores a 6 mEq/L³⁸.

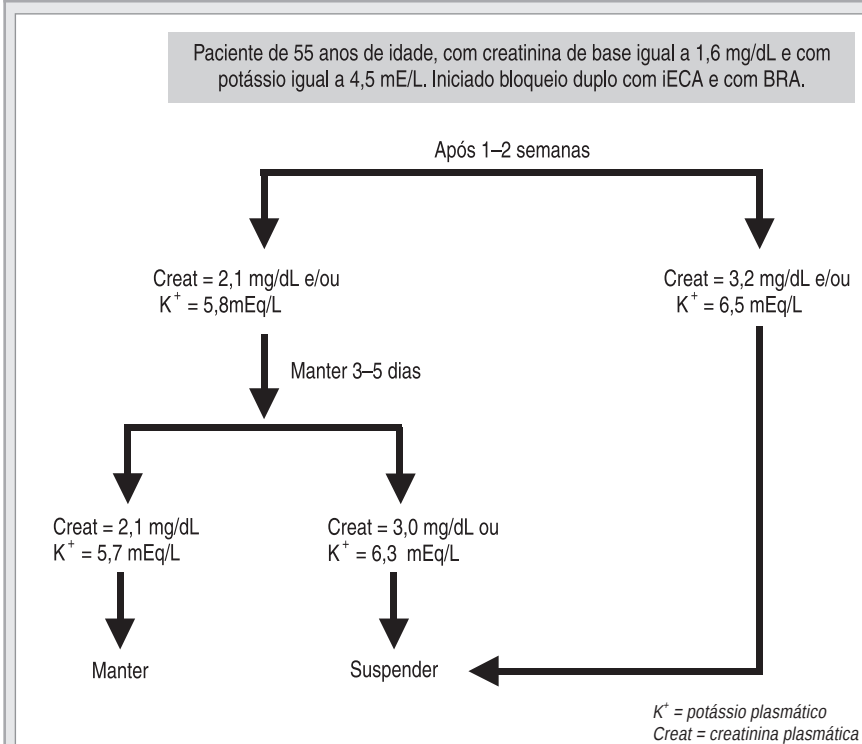
Por outro lado, os BRAs não parecem interferir de modo significativo na secreção de aldosterona e, em geral, não se associam a hiperpotassemia significativa^{20,39}. Assim, em 1.000 pacientes portadores de ICC avaliados em dois estudos, o desenvolvimento de hiperpotassemia, definida como potássio plasmático maior ou igual a 6 mEq/L, foi significativamente inferior em pacientes tratados com BRAs, quando comparados com o grupo tratado com IECA^{39,40}. No entanto, vale ressaltar que, no estudo *CHARM-Added*, foi observada hiperpotassemia significativa, especialmente em pacientes sob uso de espironolactona²².

Quanto ao bloqueio duplo com IECAs e BRAs, a maioria dos autores tem demonstrado que este parece ser um procedimento seguro e bem tolerado mesmo em pacientes com disfunção renal⁴¹. Em pacientes portadores de doença renal crônica, o bloqueio duplo do SRAA induziu aumento da concentração plasmática de potássio em cerca de 13% dos pacientes, sendo os valores do potássio menores que 6 mEq/L em 5% dos pacientes; entre 6 e 7 mEq/L em 7% dos pacientes e maior que 7 mEq/L em apenas um paciente (1%). Este foi o único paciente no qual a terapêutica dupla teve que ser interrompida por motivo de segurança. Neste estudo, todos os pacientes que atingiram $K^+ > 6$ mEq/L tinham valores basais de potássio maiores que 5 mEq/L e depuração de creatinina inferior a 35 ml/min⁴². Dados similares foram obtidos no estudo COOPERATE, no qual a incidência de hiperpotassemia foi igual a 9,3% no grupo que recebeu trandolapril, 4,4% no grupo tratado com losartan e 7,9% no grupo que recebeu as duas mediações³⁰. Assim, hiperpotassemia grave foi incomum com o bloqueio duplo e, quando ocorreu, foi diretamente relacionada aos valores basais do K^+ e da função renal. No entanto a incidência entre 9,3% e 13% indica a necessidade de monitoração rigorosa do potássio plasmático em pacientes sob duplo bloqueio do SRAA, especialmente portadores de ICC e de doença renal crônica.

Na eventualidade de elevação da creatinina e/ou do potássio, a tendência é a suspensão imediata da medicação, conduta que geralmente se associa com a correção dos distúrbios, mas que nem sempre contempla os benefícios do bloqueio do SRAA. Na prática, recomenda-se a dosagem da creatinina e do potássio uma semana após o início do tratamento. Caso seja observada alteração discreta desses valores, pode-se realizar nova dosagem em cerca de uma a duas semanas^{32,41,42}. Por outro lado, se a elevação da creatinina for superior a 30%, e se os níveis do potássio ultrapassarem 5,6 mEq/L, uma reavaliação cuidadosa deve ser feita, com vistas à busca de condições subjacentes que possam colocar o paciente sob risco de morte. Dentre estas, citam-se a hipovolemia, a hipotensão em pacientes com ICC, o uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), o uso de ciclosporina A, a combinação triplíce com antagonistas da aldosterona ou com betabloqueadores, além de estenose de artérias renais e de doença renal crônica estágios IV e V^{33,41}. Nestas situações, a manutenção da filtração glomerular é altamente dependente da hemodinâmica glomerular e o bloqueio do SRAA pode causar redução excessiva do ritmo de filtração glomerular, com aumento da creatinina e hiperpotassemia moderada ou grave. Vale também lembrar que pacientes portadores de diabetes melito apresentam, com frequência, hipoaldosteronismo hiporreninêmico e, conseqüentemente, maior predisposição ao desenvolvimento de hiperpotassemia. Portanto, em casos de hiperpotassemia, a análise cuidadosa de cada caso, o monitoramento das funções renal e cardíaca, a correção de possíveis casos de hipovolemia e a suspensão de AINEs pode, muitas vezes, permitir a manutenção do bloqueio duplo em pacientes que certamente se beneficiarão desta estratégia.

Assim, em uma situação hipotética (figura 2), uma paciente de 55 anos de idade, diabética e nefropata, com creatinina igual a 1,6 mg/dL, com depuração calculada de creatinina igual

FIGURA 2



Fluxograma para acompanhamento da função renal e do potássio plasmático em pacientes de risco, sob bloqueio duplo do SRAA.

a 45 mL/min e com potássio igual a 4,5 mEq/L, ao ser tratada com a combinação de um IECA e de um BRA, apresentou aumento da creatinina para 2,1 mg/dL (aumento igual a 30%) e do potássio para 5,8 mEq/L. Neste caso, é freqüente a suspensão de uma ou de ambas as medicações inibidoras do SRAA, conduta esta inadequada, em face dos possíveis benefícios do bloqueio. Esta paciente não está em uma situação de alto risco e deve ter seus níveis de creatinina e potássio novamente dosados em três a cinco dias. Após esse período, teremos duas alternativas: pode haver estabilização ou mesmo redução da creatinina e do potássio, o que possibilitaria a manutenção do esquema, desde que mantida a vigilância; a segunda possibilidade seria a elevação progressiva da creatini-

na e da potassemia, situação esta que exigiria a suspensão do bloqueio e a instituição de medidas necessárias para o combate à hiperpotassemia.

Em uma outra situação, esta mesma paciente poderia apresentar elevação da creatinina para 3,2 mg/dL e do potássio para 6,5 mEq/L, uma semana após o início do tratamento. Esta situação configura um quadro de urgência e a suspensão imediata da medicação deve ser associada à instituição de medidas para a correção da hiperpotassemia. A seguir, deve ser iniciada a busca de causas subjacentes da deterioração da função renal.

Vale ainda ressaltar a existência de alternativas para a atenuação da hiperpotassemia, especialmente em pacientes portadores de doença renal crônica, como a dieta pobre em potássio, uso concomitante de diuréticos de alça, uso de bicarbonato de sódio e de mineralocorticóides, como a fluorohidrocortisona, entre outros. No entanto, estas são indicações muito específicas que fogem ao escopo da presente discussão.

Em conclusão, elevação leve da creatinina e do potássio plasmáticos, secundários ao bloqueio duplo do SRAA, é relativamente freqüente, especialmen-

te em populações de cardiopatas e nefropatas. Insuficiência renal e hiperpotassemia graves não são freqüentes, mas devem ser consideradas em populações de risco. A dosagem da creatinina e do potássio plasmáticos antes da introdução do bloqueio duplo, bem como em uma a duas semanas após o seu início, permite o reconhecimento precoce de elevações desses parâmetros laboratoriais e possibilita a instituição de medidas adequadas de combate a esses efeitos indesejáveis. Finalmente, deve ser enfatizado que, embora a concepção do bloqueio duplo seja interessante do ponto de vista fisiopatológico, as evidências de sua eficácia ainda são incipientes e novos estudos devem ser aguardados antes da recomendação ampla dessa estratégia.

Referências bibliográficas

- NEAL, B.; MACMAHON, S.; CHAPMAN, N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*, v. 356, p. 1955-1964, 2000.
- DAHLOF, B.; PENNERT, K.; HANSSON, L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.*, v. 5, p. 95-110, 1992.
- FLATHER, M.D.; YUSUF, S.; KOBER, L.; PFEFFER, M.; HALL, A.; MURRAY, G.; TORP-PEDERSEN, C.; BALL, S.; POGUE, J.; MOYÉ, L.; BRAUNWALD, E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients: ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, v. 355, n. 9215, p. 1575-1581, 2000.
- PFEFFER, M.A.; SWEDBERG, K.; GRANGER, C.B.; HELD, P.; MCMURRAY, J.J.; MICHELSON, E.L.; OLOFSSON, B.; OSTERGREN, J.; YUSUF, S.; POCKOCK, S.; CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, v. 362, n. 9386, p. 759-766, 2003.
- DICKSTEIN, K.; KJEKSHUS, J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*, v. 360, p. 752-760, 2002.
- LEWIS, E.J.; HUNSICKER, L.G.; BAIN, R.P.; ROHDE, R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, v. 329, n. 20, p. 1456-1462, 1993.
- BRENNER, B.M.; COOPER, M.E.; DE ZEEUW, D.; KEANE, W.F.; MITCH, W.E.; PARVING, H.H.; REMUZZI, G.; SNAPINN, S.M.; ZHANG, Z.; SHAHINFAR, S. FOR THE RENAAL STUDY INVESTIGATORS. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, v. 345, n. 12, p. 861-869, 2001.
- The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, v. 349, p. 1857-1863, 1997.
- RUGGENENTI, P.; PERNA, A.; GHERARDI, G.; GARINI, G.; ZOCCALI, C.; SALVADORI, M.; SCOLARI, F.; SCHENA, F.P.; REMUZZI, G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*, v. 354, n. 9176, p. 359-364, 1999.



10. YUSUF, S.; SLEIGHT, P.; POGUE, J.; BOSCH, J.; DAVIES, R.; DAGENAIS, G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 3, p. 145–153, 2000.
11. SCHRADER, J.; LUDERS, S.; KULSCHEWSKI, A.; BERGER, J.; ZIDEK, W.; TREIB, J.; EINHAUPL, K.; DIENER, H.C.; DOMINIAK, P. On behalf of the ACCESS Study Group. The ACCESS Study – Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. **Stroke**, v. 34, n. 7, p. 1699–1703, 2003.
12. DZAU, V.J. Theodore Cooper Lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. **Hypertension**, v. 37, p. 1047–1052, 2001.
13. FERNANDEZ-JUÁREZ, G.; BARRIO, V.; de VINUEZA, S.G.; GOICOECHEA, M.; PRA-GA, M.; LUÑO, J. Dual blockade of the renin-angiotensin system in the progression of renal disease: the need for more clinical trials. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 17, n. 12, suppl 3, p. S250–254, 2006.
14. WOLF, G.; AND RITZ, E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. **Kidney Int.**, v. 67, p. 799–812, 2005.
15. TSOU, S.G.; LIBEROPOULOS, E.N.; KIORTSIS, D.N.; MIKHAILIDIS, D.P.; AND ELISAF, M.S. Combined Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers: A Review of the Current Evidence. **J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.**, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2006.
16. ROIG, E.; PEREZ-VILLA, F.; MORALES, M.; JIMÉNEZ, W.; ORÚS, J.; HERAS, M.; SANZ, G. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. **Eur. Heart J.**, v. 21, p. 53–57, 2000.
17. FORCLAZ, A.; MAILLARD, M.; NUSSBERGER, J.; BRUNNER, H.R.; BURNIER, M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? **Hypertension**, v. 41, p. 31–36, 2003.
18. AZIZI, M.; LINHART, A.; ALEXANDER, J.; GOLDBERG, A.; MENTEN, J.; SWEET, C.; MÉNARD, J. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. **J. Hypertens.**, v. 18, n. 8, p. 1139–1147, 2000.
19. MOGENSEN, C.E.; NELDAM, S.; TIKKANEN, I.; OREN, S.; VISKOPER, R.; WATTS, R.W.; COOPER, M.E. for the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. **BMJ**, v. 321, p. 1440–1444, 2000.
20. MCKELVIE, R.S.; YUSUF, S.; PERICAK, D.; AVEZUM, A.; BURNS, R.J.; PROBSTFIELD, J.; TSUYUKI, R.T.; WHITE, M.; ROULEAU, J.; LATINI, R.; MAGGIONI, A.; YOUNG, J.; POGUE, J. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. **Circulation**, v. 100, n. 10, p. 1056–1064, 1999.
21. COHN, J.N.; TOGNONI, G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 1667–1675, 2001.
22. MCMURRAY, J.J.; OSTERGREN, J.; SWEDBERG, K.; GRANGER, C.B.; HELD, P.; MICHELSON, E.L.; OLOFSSON, B.; YUSUF, S.; PFEFFER, M.A. CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. **Lancet**, v. 362, n. 9386, p. 767–771, 2003.
23. PFEFFER, M.A.; MCMURRAY, J.J.; VELAZQUEZ, E.J.; ROULEAU, J.L.; KOBER, L.; MAGGIONI, A.P.; SOLOMON, S.D.; SWEDBERG, K.; VAN DE WERF, F.; WHITE, H.; LEIMBERGER, J.D.; HENIS, M.; EDWARDS, S.; ZELENKOFKSKE, S.; SELLERS, M.A.; CALIFF, R.M.; VALSARTAN IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TRIAL INVESTIGATORS. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 20, p. 1893–1906, 2003.
24. SLEIGH, P. The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: Baseline data. **Acta Diabetol.**, v. 42, suppl 1, p. S50–S56, 2005.
25. SWEDBERG, K.; CLELAND, J.; DARGIE, H.; DREXLER, H.; FOLLATH, Z.; KOMAJDA, M.; TAVAZZI, L.; SMISETH, A. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). **Eur. Heart J.**, v. 26, n. 11, p. 1115–1140, 2005.
26. HUNT, S.A.; ABRAHAM, W.T.; CHIN, M.H.; ET AL. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 46, p. 1116–1143, 2005.
27. PARVING, H.H.; LEHNERT, H.; BRÖCHNER-MORTENSEN, J.; GOMIS, R.; ANDERSEN, S.; ARNER, P. for the Ibesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 870–878, 2001.
28. BRENNER, B.M.; COOPER, M.E.; DE ZEEUW, D.; ET AL. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 861–869, 2001.
29. JACOBSEN, P.; ANDERSEN, S.; ROSSING, K.; HANSEN, B.V.; PARVING, H.H. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 17, p. 1019–1024, 2002.
30. NAKAO, N.; YOSHIMURA, A.; MORITA, H.; TAKADA, M.; KAYANO, T.; IDEURA, T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. **Lancet**, v. 361, p. 117–124, 2003.
31. UNGER, T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. **Blood Press.**, v. 10, p. 12–16, 2001.
32. AZIZI, M.; MÉNARD, J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. **Circulation**, v. 109, p. 2492–2499, 2004.
33. PALMER, B.F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 18, p. 1973–1975, 2003.
34. BAKRIS, G.L.; COPLEY, J.B.; VICKNAIR, N.; SADLER, R.; LEURGANS, S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy: Results of a six year study. **Kidney Int.**, v. 50, p. 1641–1650, 1996.
35. MASCHIO, G.; ALBERTI, D.; JANIN, G.; LOCATELLI, F.; MANN, J.F.; MOTALESE, M.; PONTICELLI, C.; RITZ, E.; ZUCCELLI, P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: the angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 939–945, 1996.
36. LEBOVITZ, H.E.; WIEGMANN, T.B.; CNAAN, S.S.; SICA, D.A.; BROADSTONE, V.; SCHWARTZ, S.L.; MENGEL, M.C.; SEGAL, R.; VERSAGGI, J.A.; BOLTON, W.K. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. **Kidney Int.**, v. 45, suppl 45, p. S150–S155, 1995.
37. HANNEDOUCHÉ, T.; LANDAIS, P.; GOLDFARB, B.; ELESPEY, N.; FOURNIER, A.; GODIN, M.; DURAND, D.; CHANARD, J.; MIGNON, F.; SUO, J.M. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. **Br. Med. J.**, v. 309, p. 833–837, 1994.
38. REARDON, L.C.; MACPHERSON, D.S. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors: how much should we worry? **Arch. Intern. Med.**, v. 158, p. 26–32, 1998.
39. BAKRIS, G.L.; SIOMOS, M.; RICHARDSON, D.; JANSSEN, I.; KLINE BOLTON, W.; HEBERT, L.; AGARWAL, R.; AND CATANZARO, D. for the VAL-K Study Group. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. **Kidney Int.**, v. 58, p. 2084–2092, 2000.
40. PITT, B.; SEGAL, R.; MARTINEZ, F.A.; MEURERS, G.; COWLEY, A.J.; THOMAS, I.; DEEDWANIA, P.C.; NEY, D.B.; CHANG, P.I. The ELITE Study Investigators: randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. **Lancet**, v. 349, p. 747–752, 1997.
41. RUILOPE, L.M.; ALDIGIER, J.C.; PONTICELLI, C.; E ODDOU-STOCK, P.; BOTTERI, F.; MANN, J.F. on behalf of the European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. **J. Hypertens.**, v. 18, p. 89–95, 2000.
42. ROBLES, N.R.; CANCHO, B.; BARROSO, S.; MARTÍN, M.V.; CASADO, E.S. Untoward effects of chronic dual renin-angiotensin system blockade: influence of previous chronic renal failure. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 60, n. 9, p. 1035–1039, 2006.

Estudantes de graduação da USP fazem Campanha de Combate à Hipertensão Arterial

A estudante Renata Nivoloni de O. Silva da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF-USP) e aluna de Iniciação Científica sob orientação da Prof. Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho, do Laboratório de Hipertensão do Departamento de Farmacologia ICB-USP/Conselheira da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), organizou a Campanha de Hipertensão dentro do programa de Jornada Científica dos Acadêmicos da FCF-USP, coordenado pela Prof. Dra. Primavera Borelli.

Esse evento aconteceu no município de Olhos D'Água, em Minas Gerais, no período de 7 a 21 de janeiro de 2007.

A Campanha de Hipertensão contou com o apoio da SBH que forneceu vídeos, folhetos educativos sobre hipertensão arterial e aparelhos para avaliação da pressão arterial (PA).

A Prof. Dra. Angela Pierin, Conselheira da SBH, e a Dra. Débora Cristina Alavarce, enfermeira da Escola de Enfermagem da USP treinaram para avaliação da PA, os alunos: Aparecida V. Boas, Érica Katsumata, Fabrício M. Reis, Ingrid B. Fang, Laiza B. Ferrero, Luiza R. P. de Oliveira, Michele G.N. Fanti, Renata N. de O. Silva e Sara S. de Miranda.

Nessa Jornada foram atendidas 113 famílias que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para autorizar a realização dos exames e responder questionário socioeconômico.

Dos 138 indivíduos que tiveram a pressão aferida 95 deles apresentaram PA dentro dos limites da normalidade e 45 apresentaram quadros hipertensivos. Foi também aplicado um questionário sobre diabetes para avaliar fatores de risco. A glicemia e circunferência abdominal também foram medidas. Todos os indivíduos com valores fora dos limites da normalidade dos parâmetros avaliados foram encaminhados para orientação.