

HIPERTENSÃO

ISSN-1809-4260



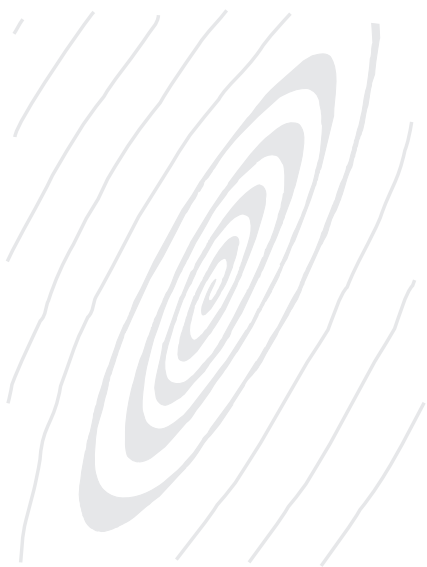
- O tecido adiposo como um órgão endócrino
- Caso clínico:
Acidente vascular encefálico hemorrágico como primeira manifestação clínica em paciente portador de síndrome metabólica
- Qualidade de vida e hipertensão arterial
- Síndrome metabólica:
existe uma dieta que seja o “remédio”?
- Bloqueio do receptor da angiotensina II *versus* inibição da enzima de conversão no diabetes tipo 2 e nefropatia
- Aspectos práticos do manejo de pacientes hipertensos em diferentes circunstâncias clínicas
- Prêmio Qualidade Científica
Professor Eduardo Moacyr Krieger
XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão

■ VOLUME 11
■ Nº 4 ■ 2008

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



EDITORIAL



XVI Congresso Brasileiro de Hipertensão: exemplos do expressivo aumento da produção científica brasileira no setor

O alto nível da programação científica, com a participação de muitos especialistas nacionais, e o número recorde de trabalhos de pesquisa inscritos nas distintas sessões de Temas Livres somam-se numa demonstração inequívoca dos crescentes progressos constatados nos centros médicos do país.

Ligados a instituições públicas de saúde ou a entidades privadas de Medicina, os pesquisadores que se apresentaram no evento do Rio de Janeiro evidenciaram uma evolução marcante no estudo da doença hipertensiva, em nosso meio.

Foi também interessante notar que muitos desses trabalhos foram desenvolvidos em entidades médicas do interior, onde aparentemente os recursos disponíveis são menos volumosos.

Ao lado de revisões e de abordagens atualizadas sobre temas mais bem conhecidos, os estudos fundamentados em tópicos e/ou dados de introdução mais recente ganharam corpo até nas discussões plenárias, propiciando amplo intercâmbio de experiência entre os participantes.

A sedimentação de tais conquistas certamente estimula a Sociedade Brasileira de Hipertensão a continuar no seu empenho de formar hipertensiólogos sempre bem qualificados e aptos a atender inclusive os casos de maior complexidade diagnóstica ou terapêutica.

Como homenagem e reconhecimento aos muitos autores dos estudos apresentados no conclave maior da SBH, em 2008, são relacionados, a seguir, os títulos dos trabalhos premiados em cada área. Ampliando tal objetivo, a presente edição da revista HIPERTENSÃO inclui os textos completos dos resumos premiados no XVI Congresso.

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

XVI CONGRESSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO – PRÊMIO DE QUALIDADE CIENTÍFICA EDUARDO MOACYR KRIEGER

FISIOPATOLOGIA

POSTWEANING HIGH FAT DIET MAXIMISES STRUCTURAL CARDIAC ALTERATIONS IN ADULT OFFSPRING OF RATS FROM PROTEIN RESTRICTED MOTHERS

Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda; Fernando de Souza
Cardoso-de-Lemos; Fernanda Ornellas P. Cruz; Vanessa
Souza Mello; Bianca M. Gregório; Márcia B. Águila
UERJ, Rio de Janeiro, RJ

FARMACOLOGIA

ALTERAÇÕES DA CONTRAÇÃO VASCULAR EM RATOS OBESOS E O EFEITO DA METFORMINA: POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS

Núbia Souza Lobato; Rita de Cássia Aleixo Tostes; Maria
Helena Catelli Carvalho; Zuleica Bruno Fortes
Instituto de Ciências Biomédicas - USP, São Paulo, SP

CLÍNICA

RELAÇÃO DO POLIMORFISMO -2548G>A NO GENE LEP COM OS VALORES DA PRESSÃO ARTERIAL E NÍVEIS SÉRICOS DE CREATININA EM AMOSTRA DE OBESOS DO RIO DE JANEIRO

Stenio Fernando Duarte¹; Emilio Antonio Francischetti²;
Bruno Miguel Celoria³; Isabel Jereissati Santos⁴; Elizabete
Goes Silva⁵; Pedro Hernan Cabello⁶; Virgínia Abreu
Genelhu⁷; Marcia Matos Pimentel⁸

1,2,3,4,5,8. Clínica de Hipertensão/Clinex/UERJ, Rio de Janeiro, RJ;
6,2. Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ;
7,3 Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Servgen, Rio de Janeiro, RJ



ÍNDICE

O tecido adiposo como um órgão endócrino	124
Caso clínico: Acidente vascular encefálico hemorrágico como primeira manifestação clínica em paciente portador de síndrome metabólica	133
Qualidade de vida e hipertensão arterial	138
Síndrome metabólica: existe uma dieta que seja o “remédio”?	143
Bloqueio do receptor da angiotensina II <i>versus</i> inibição da enzima de conversão no diabetes tipo 2 e nefropatia	146
Aspectos práticos do manejo de pacientes hipertensos em diferentes circunstâncias clínicas	151
Prêmio Qualidade Científica Professor Eduardo Moacyr Krieger XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão	154

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BestPoint Editora

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

Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2837. E-mail: bg@uol.com.br.

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

Assessoria Editorial: Marco Barbato.

Revisão: Márcio Barbosa.

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

HIPERTENSÃO

**Revista da Sociedade
Brasileira de Hipertensão**

EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO (SP)

CO-EDITOR

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI (SP)

CONSELHO EDITORIAL

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER (SP)

DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO (SP)

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI (SP)

DR. FLÁVIO D. FUCHS (RS)

DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM (GO)

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES (BA)

DR. CARLOS EDUARDO NEGRÃO (SP)

DRA. ANGELA MARIA G. PIERIN (SP)

DR. FERNANDO NOBRE (SP)

DR. WILLE OIGMAN (RJ)

DR. OSVALDO KOHLMANN JR. (SP)

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER (SP)

DR. AGOSTINHO TAVARES (SP)

DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS (MG)

DR. HILTON CHAVES (PE)

DR. ELISARDO C. VASQUEZ (ES)

DR. JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO (MG)

DR. HENO FERREIRA LOPES (SP)

DRA. FRIDA LIANE PLAVNIK (SP)



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 3289-3279

E-mail: sbh@sbh.org.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

O tecido adiposo como um órgão endócrino

Endocrine function of adipose tissue

Autores:

Juliana dos Santos Gil

Médica Assistente da Unidade de Recuperação
Pós-Operatória do InCor, Médica da Unidade de
Hipertensão do Instituto do Coração (InCor),
HC-FMUSP

Heno Ferreira Lopes*

Doutor e Livre-Docente pela FMUSP,
Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do
Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP

Palavras-chave: tecido adiposo branco, adipocitocinas, resistência à insulina, sistema nervoso central, leptina.

Key words: white adipose tissue, adipocytokines, insulin resistance, nervous central system, leptin.

Resumo

O tecido adiposo, principalmente o visceral, passou a ser visto como um órgão secretor a partir das observações em estudos clínicos e experimentais na década de 1980. O sistema nervoso tem um papel importante na regulação da função do tecido adiposo branco. Esse controle se dá por meio de diferentes eixos e sistemas. Os produtos do adipócito, conhecidos como adipocitocinas, são vários. Eles exercem diferentes papéis no organismo humano. A ação das adipocitocinas ocorre na própria célula (autócrina), no tecido subjacente (parácrina) e elas também agem a distância, quando entram na circulação sanguínea (endócrina). Os estímulos para a produção das adipocitocinas são de diferentes naturezas; por exemplo, o jejum prolongado, a ingestão alimentar, o estresse físico e mental e outros. Além do controle da produção das adipocitocinas feito pelo sistema nervoso, existe uma interação entre elas. A relação das adipocitocinas com o sistema nervoso central é bidirecional. O melhor conhecimento a respeito das adipocitocinas pode facilitar a abordagem futura no manejo das doenças metabólicas relacionadas à obesidade.

Abstract

The adipose tissue, mainly the visceral, has been seen as a secretory organ based in clinical and experimental studies since the 1980 decade. The nervous system has an important involvement regarding the regulation of white adipose tissue function. This control occurs through different axis and systems. The adipocyte products, also known as adipocytokines, are several. They have different functions in the human body. The action of the adipocytokines is in the one cells (autocrin), in the subjacent tissue (paracrin), and also they act at distance when they reach the blood circulation. The stimuli for adipocytokines production are from different types. As an example: long time fasting, food intake, physical and mental stress and others. Beyond the nervous system control for the production of adipocytokines there is an interaction between them. The relation of the adipocytokines with the nervous system is two-way. The better understanding of adipocytokines may facilitate the development of rational approaches to the treatment of metabolic disease related to obesity.

Introdução

A distribuição do tecido gorduroso no organismo ocorre da seguinte forma: a gordura do subcutâneo representa 80%

*Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco II – Sala 8
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5084
Fax: (11) 3069-5948
E-mail: hippheno@incor.usp.br

Financiado pela Fundação Zerbini e FAPESP.
Recebido em 22/08/2008. Aceito em 24/09/2008.



do tecido adiposo, sendo distribuída principalmente na região glúteo-femoral e abdominal. Parte da gordura do corpo é absorvida pela veia porta e depositada dentro do abdome (mesentérica e omental). Existem outros locais onde a gordura é depositada, como na região retroperitoneal, perirrenal e orbital. Ainda pode ser encontrada gordura na região perivascular (ex.: periaórtica e coronárias), no epicárdio e na intramuscular. Quando se discute a respeito de obesidade central ou abdominal, trata-se da gordura visceral, principalmente a mesentérica e omental. Do ponto de vista funcional, a gordura depositada intra-abdominal ou visceral vem ganhando cada vez mais importância por secretar substâncias com ação autócrina, parácrina e endócrina. A título de lembrança, considere-se que um tecido ou órgão é de natureza autócrina quando ele produz substâncias ou hormônios que agem no próprio tecido; é de natureza parácrina quando a ação ocorre no tecido subjacente e endócrina quando a resposta final depende de o mensageiro químico entrar na circulação para produzir efeito à distância. Nesse sentido, o tecido adiposo tem essas três características por produzir mais de uma substância que preenche os requisitos acima. Este artigo vai discutir particularmente as adipocitocinas (substâncias produzidas pelo adipócito) e o impacto das mesmas sobre a própria célula, no tecido subjacente e à distância. Além disso, vai ser discutida a interação do tecido adiposo visceral com o sistema nervoso central, com diferentes eixos endócrinos, e o impacto das adipocitocinas no organismo como um todo.

Tecido adiposo visceral, sistema nervoso central e diferentes eixos

O tecido adiposo visceral tem características endócrinas e sofre a influência do sistema nervoso central no controle das suas funções. Na verdade, o sistema nervoso central funciona como um centro de comunicação e controle para todo o organismo. Toda e qualquer célula do organismo sofre influência do sistema nervoso central de alguma forma. Esse controle se dá pela ação de substâncias químicas que têm origem no sistema nervoso central e que produzem o seu efeito por meio de receptores sinápticos. De uma forma esquemática, o que ocorre é uma organização do controle sistêmico na forma de eixos. Merecem destaque em termos de funcionamento do organismo os seguintes eixos: o hipotálamo-hipófise-adrenal, o hipotálamo-hipófise-tireóide, o hipotálamo-hipófise-gonadal e o eixo GH/IGF-1. Também têm importância, em termos de integração do sistema nervoso central com os tecidos periféricos, incluindo o adiposo, alguns sistemas organizados. A título de exemplo pode-se citar o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema endocanabinóide e o sistema imunológico. De uma forma simplista, a homeostase e o bom funcionamento do organismo depende do balanço (equilíbrio) do sistema nervoso, dos diversos eixos e sistemas citados e da sua perfeita interação. Um outro ponto importante é que os metabólitos circulantes também sofrem a influência desses diversos eixos e sistemas citados, daí essa breve introdução a respeito do assunto. Como não é o

principal foco deste artigo, a seguir vai ser feita breve discussão a respeito do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o eixo GH/IGF-1 e a interação dos mesmos com o tecido adiposo e o metabolismo.

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e tecido adiposo

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal tem papel importante na regulação de diversas funções do organismo. Esse eixo é sem dúvida uma importante via na mediação do impacto do estresse físico e psicossocial no organismo. A ativação do eixo ocorre a partir do córtex cerebral e daí o hipotálamo produz o *corticotrophic releasing factor* (CRF), que age na hipófise anterior provocando a liberação do ACTH, que por sua vez age no córtex adrenal provocando a liberação de corticosteroide, na forma de cortisona e cortisol. A cortisona é convertida em cortisol no tecido adiposo a partir da ação da enzima 11-hidroxiesteróide dehidrogenase-1. Ele provoca a diferenciação do tecido adiposo e além disso tem papel importante no metabolismo da glicose, daí o termo *glicocorticóide*, usado para definir o mesmo. Além de diminuir o uso de glicose pelas células (antagonismo à insulina) o cortisol tem vários outros efeitos. Dentre esses, pode-se assinalar o estímulo para a neoglicogênese (formação de glicose a partir de proteínas e outras substâncias) e conseqüentemente o aumento do glicogênio hepático. O cortisol também causa a mobilização de ácidos graxos e aminoácidos, diminui a testosterona, aumenta a pressão arterial e tem papel importante na imunidade. Vale ressaltar que a conversão de cortisona em cortisol no tecido adiposo central pode ser um mecanismo chave na diferenciação dos adipócitos viscerais e ter papel importante nos pacientes com obesidade central e síndrome metabólica¹.

Eixo GH/IGF-1 e tecido adiposo

O eixo *growth hormone/insulin growth factor-1* (GH/IGF-1) tem papel principal no desenvolvimento do organismo como um todo, principalmente na diferenciação de células do crescimento ósseo e de células musculares. Esse efeito se dá pela ação direta do GH ou por meio da estimulação da produção do IGF-1 pelo GH. A regulação do eixo GH/IGF-1 depende do growth hormone releasing factor (GHRF) e da somatostatina, produzidos no hipotálamo. O GHRF estimula a produção do GH e a somatostatina inibe a produção do mesmo.

O eixo GH/IGF-1 tem papel também no metabolismo exercendo função anabólica, lipolítica e antagonismo à insulina².

Como o eixo GH/IGF-1 tem papel fundamental na manutenção da composição corpórea, interfere com o metabolismo de carboidrato, lipídios e proteínas. Indivíduos com deficiência de GH apresentam aumento na prevalência de aterosclerose, comprometimento da função cardíaca e aumento da mortalidade cardiovascular. A hipofunção do eixo GH/IGF-1 está associada com perfil metabólico e hemodinâmico semelhante ao encontrado na síndrome metabólica. A deficiência de GH está associada com disfunção endotelial, aumento da



atividade inflamatória sistêmica e à elevação de marcadores pró-trombóticos (Barreto-Filho, 2002). A obesidade visceral tem relação com a hipofunção do eixo GH/IGF-1. Nesse sentido, está bem estabelecida a associação da obesidade central com a diminuição da meia-vida, com a produção, a frequência e a amplitude da secreção pulsátil do GH³.

Tecido adiposo visceral e diferentes adipocitocinas

O tecido adiposo branco visceral produz uma série de adipocitocinas com características diferentes, ou seja, elas pertencem a diferentes grupos químicos. Algumas são bem conhecidas do ponto de vista estrutural e funcional e outras, recém-descobertas, com função ainda não bem estabelecida. No grupo dos **hormônios** pode-se destacar a leptina, o cortisol e o estradiol. No grupo dos **peptídeos** ele produz a adiponectina, a *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), o angiotensinogênio, a resistina e a visfatina. Em relação às **lipoproteínas**, ele produz a lipoproteína lipase (LPL), a *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), a APO-E, a *phospholipid transfer protein* (PLTP) plasmática. Em relação ao **complemento**, ele produz a adipsina, o C3adesArg e outras substâncias. O tecido adiposo também produz **fatores de crescimento**, como o *transforming growth factor β* (TGF-β), *insulin growth factor* (IGF-1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Por último, o tecido adiposo branco visceral produz também **citocinas**, tais como *tumoral necrosis factor alpha* (TNF-α) e a interleucina-6 (IL-6), que é um precursor da proteína C-reativa, produzida no fígado. Como destacado anteriormente, as funções das adipocitocinas podem ser autócrinas, parácrinas e endócrinas. Vale a pena destacar, de forma resumida, algumas dessas funções das adipocitocinas no organismo. Em primeiro lugar, os ácidos graxos não-esterificados são os principais componentes do adipócito. Esses são de natureza lipídica e têm função autócrina por estimular a captação de lipídios e o metabolismo dos mesmos⁴. Eles têm função parácrina por aumentar a diferenciação do adipócito⁵ e também exercem a função endócrina e parácrina por influenciar na secreção e sensibilidade da insulina⁶. São secretados também no tecido adiposo, monoglicerídeos (ex.: monobutyrin) que têm função parácrina, pelo efeito pró-angiogênico⁷. Os eicosanóides, pertencentes ao grupo das prostaglandinas (E2 e I2), são produzidos no pré-adipócito e no adipócito e têm função autócrina e parácrina, por aumentar a diferenciação dos adipócitos^{8,9}. Hormônios de natureza esteróide são produzidos no adipócito, dentre eles encontram-se estrógeno e andrógeno, que exercem função endócrina e autócrina por alterar no local a bioatividade dos hormônios sexuais e estão associados com fertilidade reduzida em humanos. Ainda no grupo dos esteróides, o adipócito produz cortisona e cortisol com função endócrina e autócrina, por alterar a bioatividade dos corticosteróides no local (tecido adiposo)⁴. Dentre os peptídeos produzidos no tecido adiposo, merece destaque a leptina, que tem função endócrina (no cérebro), age através do sistema nervoso simpático, inibe a ingestão alimentar e aumenta o gasto de energia em roedores.

É um indicador de fome no homem, mas não é um fator que indica saciedade¹⁰. Um outro peptídeo, a adiponectina, também tem função endócrina por sensibilizar a resposta à insulina, estimular o catabolismo dos ácidos graxos e da glicose e por ser um indicador da necessidade de energia para o corpo¹¹. A resistina é um peptídeo de natureza endócrina e está relacionada com a piora da ação da insulina no fígado de roedores e com algumas funções não bem conhecidas em humanos¹². A visfatina tem função endócrina, mimetiza a ação da insulina no metabolismo da glicose *in vitro* e em roedores¹² e tem sido largamente estudada em humanos. Por último, ainda no grupo dos peptídeos produzidos pelo adipócito, a vaspina tem natureza endócrina e possivelmente parácrina por estar relacionada com resistência à insulina e com o metabolismo da glicose^{13,14}. A lipoproteína lipase também é produzida nos adipócitos e tem função endócrina, por mediar a captação de lipídios pelas células^{15,16}. A *acylation-stimulating protein* (ASP), também conhecida como C3adesArg, fração inativa do complemento 3, tem função endócrina e parácrina por aumentar a lipogênese e inibir a lipólise⁶. O *fasting-induced adipose factor* (FIAF) tem natureza autócrina, parácrina e possivelmente endócrina. Ele inibe a lipoproteína lipase e diminui a adiposidade em roedores^{17,18}. A *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), enzima com importante papel no metabolismo do colesterol, produzida no adipócito, tem natureza autócrina e parácrina por mediar a captação seletiva do ester colesterol da proteína de alta densidade pelo tecido adiposo¹⁹. A *retinol binding protein* (RBP4), proteína transportadora de vitamina A produzida em grande quantidade no tecido adiposo visceral, tem ação endócrina e interfere com a ação da insulina no fígado e nos músculos²⁰. O tecido adiposo também produz uma série de substâncias relacionadas com a defesa do organismo. O fator de necrose tumoral (TNF-α) faz parte desse grupo e tem natureza autócrina e parácrina, pois tem natureza pró-inflamatória, induz apoptose, diminui a lipogênese, estimula a lipólise e regula a produção de outras citocinas²¹. A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina que tem ação endócrina, parácrina e possivelmente autócrina. Tem ação pró-inflamatória, diminui a lipogênese, estimula o metabolismo de energia, estimula a liberação de outros hormônios⁴, regula a produção de outras citocinas e reagentes de fase aguda, como a proteína C-reativa. Um grupo de interleucinas (IL-1β, IL-8, IL-10, IL-18, IL-17D), o *transforming growth factor-β* e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) também são produzidos em pequena quantidade no tecido adiposo, têm ação endócrina e parácrina, exercendo atividade pró-inflamatória^{21,22}. O *macrophage migration inhibiting factor* (MMIF), também produzido no adipócito, tem função endócrina e parácrina, provocando a infiltração de macrófagos²³. A haptoglobina e o amiloide sérico A3 possivelmente são produzidos no tecido adiposo, têm ação endócrina e parácrina e são considerados reagentes de fase aguda^{24,25}. A omentina é produzida nas células do estroma do tecido adiposo, a forma de ação não está bem estabelecida, porém sabe-se que ela defende o intestino contra bactérias²⁶ e pode regular a ação da insulina²⁷. O *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) também é produzido no adipócito, tem ação parácrina e possivelmente endócrina



e a sua principal função é a inibição da fibrinólise, funcionando assim como um fator prótrombótico²⁸. O angiotensinogênio, componente do sistema renina-angiotensina, também é produzido no tecido adiposo, tem ação autócrina e parácrina, aumenta a pressão arterial e estimula a adipogênese através da prostaciclina²⁹. A adrenomedulina é produzida no pré-adipócito, tem ação parácrina, autócrina e possivelmente endócrina, reduz a pressão arterial e diminui a lipólise³⁰. O *vascular endothelial growth factor* (VEGF) tem função parácrina e possivelmente endócrina e induz angiogênese³¹. A apelina, produzida nos adipócitos e neurônios, tem ação parácrina e possivelmente endócrina e mantém a homeostase de líquido no corpo^{32,33}. O *nerve growth factor* (NGF) é produzido no adipócito e no estroma vascular do tecido adiposo, tem ação parácrina e possivelmente endócrina e está relacionado ao desenvolvimento e à sobrevivência dos neurônios do simpático³⁴. O *fibroblast growth factor* (FGF) também é produzido no adipócito e estroma vascular do tecido adiposo, tem ação parácrina e tem relação com desenvolvimento do tecido adiposo, angiogênese e adipogênese³⁵. O colágeno é produzido pelas células endoteliais e pelo adipócito, tem ação autócrina e parácrina, está envolvido na diferenciação celular e pode estimular o crescimento de tumores³⁶. O *thrombospondin-1* é produzido no adipócito e plaquetas, tem ação autócrina e parácrina, está relacionado com a matriz celular e interação célula-célula^{37,38}. Inibidores de metaloproteinase são produzidos no adipócito, têm ação autócrina, parácrina e modulam a diferenciação celular³⁹. Metaloproteinases de matriz são produzidas no adipócito e macrófagos, têm função autócrina, parácrina e estão envolvidas na diferenciação celular³⁹. Por último, a *secreted protein acidic* (SPA), que é rica em cisteína, é produzida no adipócito, tem ação autócrina e parácrina e está envolvida na modulação da adesão celular, diferenciação celular e angiogênese⁴⁰.

Neste artigo será dada maior ênfase em relação algumas adipocitocinas que já foram melhor estudadas e os mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos das mesmas.

Leptina

Em 1950 foi descrita pela primeira vez uma mutação do gene *ob*, uma mutação autossômica recessiva que resulta em aumento do consumo de alimentos, obesidade e diabetes do tipo 2⁴¹. E mais de 40 anos depois Friedman *et al.*⁴² descreveram uma mutação *b*⁴³. Ela foi identificada inicialmente no gene mutante da obesidade *ob/ob* do camundongo. Esse hormônio é visto como a principal proteína secretada pelo tecido adiposo branco (TAB). A síntese ocorre no tecido adiposo branco, predominantemente no estômago, placenta, glândula mamária, folículo ovariano, em alguns órgãos fetais, como coração, osso ou cartilagem, e talvez no cérebro^{44,45}. Os níveis de leptina no plasma têm uma boa correlação com a gordura corporal nos humanos e nos animais⁴⁶. O real mecanismo relacionado com a produção da leptina não está muito claro. Porém, existem inúmeros fatores que influenciam na síntese da leptina pelo TAB. O jejum contribui para a inibição rápida da expressão

do gene *ob* no TAB e conseqüentemente ocorre a queda dos níveis circulantes da leptina; esse efeito é revertido após a ingestão alimentar⁴⁷⁻⁴⁹. A exposição ao frio também leva à supressão da expressão do gene *ob* e à diminuição dos níveis circulantes de leptina⁴⁸⁻⁵⁰. Muitos hormônios estão relacionados com a produção de leptina no TAB. Dentre eles pode-se destacar insulina, glicocorticóides, estrógenos e citocina, como TNF- α ⁴⁴. Em contraste, o maior efeito supressor na produção da leptina vem das catecolaminas (noradrenalina e adrenalina)^{44,51}. O efeito das catecolaminas na síntese da leptina é mediado primariamente pelos adrenorreceptores β 3 e o subtipo dominante β . Os dados foram demonstrados em estudos experimentais⁵².

Existe a proposta de que o sistema nervoso central é o principal regulador na produção da leptina e tem uma alça de *feedback* negativo com o tecido adiposo na produção hormonal⁵³. Uma evidência para esta proposta é que o bloqueio da produção de noradrenalina pela α -methyl-p-tyrosina leva a uma rápida indução de hiperleptinemia com o aumento dos níveis de *ob* mRNA no TAB⁵⁴. A idéia de que o sistema nervoso central é importante regulador na produção de leptina no TAB está baseada na existência da inervação simpática nesse tecido (Bartness and Bamshad, 1998) e a existência de uma terminação nervosa adjacente com o adipócito. A interação entre o sistema nervoso simpático e leptina é bilateral, o hormônio estimula a atividade simpática no TAB e em outros tecidos por meio dos receptores hipotalâmicos⁵⁵; enquanto os sinais aferentes dos sensores da leptina na gordura exercem efeito reflexo⁵⁶. Existe, então, uma comunicação do tecido adiposo com o sistema nervoso, assim como na direção oposta. Um dos mecanismos fisiopatológicos da hiperleptinemia no organismo é decorrente da hiperatividade simpática resultante do estímulo da leptina.

Existe mais de uma isoforma de receptores da leptina em diferentes tecidos⁵⁷, incluindo o TAB, sugerindo que o hormônio pode ter uma função autócrina ou parácrina no tecido adiposo. Receptores da leptina são encontrados em regiões do hipotálamo, tais como o núcleo arqueado e o núcleo paraventricular⁵⁸⁻⁶⁰. Logo, partes do cérebro associadas com o controle central no balanço energético são os maiores alvos para a leptina.

A leptina interage com muitos sistemas neuroendócrinos, incluindo o neuropeptídeo Y^{61,62}, levando à inibição do apetite⁶³⁻⁶⁵. São várias as funções atribuídas a esse hormônio. Atua no gasto energético e com uma grande expressão no sistema de reprodução (particularmente em relação à maturação sexual feminina), como um fator na angiogênese e no sistema imune⁶⁶⁻⁶⁹. Em adição, a leptina tem ação em diversos processos metabólicos, agindo na inibição da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, estimulando o transporte de açúcar, e na agregação plaquetária⁷⁰⁻⁷².

Adiponectina

A adiponectina é uma proteína de 30kDa produzida exclusivamente nos adipócitos. A adiponectina foi identificada inicialmente em meados de 1990 por quatro grupos indepen-



dentes que, usando diferentes técnicas^{73,74} clonaram a adiponectina, terminações Acrp30 e AdipoQ, respectivamente, através das diferentes expressões dos genes durante a diferenciação dos adipócitos⁷⁵ clonaram a adiponectina, a terminação apM1, como um dos mais abundantes genes nos adipócitos.

A concentração sérica de adiponectina em humanos é de aproximadamente 10 ug/mL⁷⁶, e essa concentração é mais elevada nas mulheres do que nos homens⁷⁶⁻⁷⁸. O mais importante é que existe uma forte correlação entre os níveis de adiponectina plasmática e o índice de massa corporal (IMC)⁷⁶. Em obesos os níveis de adiponectina estão diminuídos a despeito da alta concentração de tecido adiposo^{74,79}. Dietas ricas em gorduras induzem a hipoadiponectinemia⁷⁹, enquanto a redução de peso em pacientes obesos leva a um aumento dos níveis de adiponectina⁸⁰. Um fato interessante é que a classe das tiazolidinonas (TZD), sensibilizadores de insulina que atuam como agonistas da *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ), aumentam tanto a expressão do gene da adiponectina como os seus níveis plasmáticos^{79,81,82}. A hipoadiponectinemia também é associada com doenças cardiovasculares⁸³, com a hipertensão⁸⁴ e a síndrome metabólica⁸⁵. A hipoadiponectinemia também está presente na lipoatrofia do diabetes tanto em humanos como em camundongos^{79,86-88}. Desse modo, a hipoadiponectinemia correlaciona-se com a resistência à insulina em muitas circunstâncias. Existe uma diferença entre a adiponectina e a leptina: onde os níveis da leptina estão elevados –, na obesidade por exemplo – a adiponectina está reduzida. Além disso, estudos longitudinais prospectivos usando macacos *rhesus* revelam que os níveis de adiponectina plasmática se reduzem antes do início do diabetes, sugerindo que a hipoadiponectinemia contribui na patogênese do diabetes⁸⁹.

Estudos genéticos em humanos também apóiam o papel da adiponectina na patogênese do diabetes do tipo 2. Existem evidências bem fortes de que a hipoadiponectinemia predispõe tanto a obesidade e diabetes como à lipoatrofia do diabetes, contribuindo para o desenvolvimento de resistência à insulina⁹⁰. Oito mutações do gene da adiponectina já foram identificadas e algumas delas foram associadas com hipoadiponectinemia e com o diabetes do tipo 2⁹¹⁻⁹³.

A adiponectina parece mostrar um benefício direto atuando na musculatura esquelética e no fígado. O conteúdo reduzido de triglicerídeos, a expressão aumentada dos genes envolvidos na oxidação dos ácidos graxos β e a dissipação de energia na musculatura esquelética parece contribuir para os efeitos da adiponectina⁷⁹. O tratamento com adiponectina resultou em redução dos níveis plasmáticos de glicose pela inibição da produção de glicose pelo fígado⁹⁴. O aumento da gAd aumenta a oxidação de ácidos graxos na musculatura esquelética e reduz os níveis plasmáticos de ácidos graxos e glicose⁹⁵. Similar à leptina, a adiponectina aumenta a fosforilação da MAP quinase. Essa via estimula a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos na musculatura esquelética, reduz a expressão das enzimas envolvidas na gliconeogênese, como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e a glicose-6-fosfato no fígado^{96,97}.

A adiponectina também tem ação antiinflamatória e antiaterosclerótica. Ela inibe a fosforilação do *nuclear factor-kappa*

B (NF- κ B)- α (I κ B- α) e conseqüentemente inibe a ativação do NF- κ B induzida pelo TNF- α , como também a expressão de monócitos e a ligação dos mesmos nas moléculas de adesão nas células endoteliais aórticas de humanos⁹⁸. Estudos indicam que a adesão dos monócitos às células endoteliais é a fase principal na formação da aterosclerose⁹⁹. A adiponectina também suprime a expressão dos receptores dos macrófagos *scavenger* (SR-A), o acúmulo de lipídios em macrófagos¹⁰⁰ e inibe a proliferação de células musculares lisas¹⁰¹. Ou seja, ela age inibindo diferentes mecanismos envolvidos na fase inicial do processo aterosclerótico.

Em resumo, a hipoadiponectinemia causada por fatores genéticos ou ambientais, como dieta rica em gorduras, é o fator que mais contribui para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2 e síndrome metabólica. O aumento da concentração plasmática de adiponectina pela ativação da sua via de produção ou pela ativação do seu receptor é uma grande perspectiva para o tratamento das doenças metabólicas.

Angiotensinogênio

Os adipócitos brancos são importante fonte de angiotensinogênio, substrato de renina no sistema renina-angiotensina, que atua como regulador central da pressão arterial. A ativação do produto do angiotensinogênio, angiotensina II, estimula a produção e liberação de prostaciclina, que atua como sinal na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos^{5,102}. Os níveis circulatórios de angiotensinogênio nos obesos estão aumentados e isso é secundário ao aumento da massa de tecido adiposo. Desse modo, a hipertensão em obesos pode resultar do aumento da secreção de angiotensinogênio¹⁰³.

PAI-1 e fator tecidual

Ao menos duas proteínas envolvidas no sistema fibrinolítico e na homeostase vascular são secretados no TAB: fator tecidual e *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). O fator tecidual é a chave celular para iniciar a cascata de coagulação e atua como receptor de ativação do fator VII. Níveis elevados de PAI-1 aumentam o risco de eventos aterotrombóticos e podem promover a progressão de doença vascular¹⁰⁴. A expressão elevada de PAI-1 é observada em indivíduos que tiveram infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, diabetes e obesidade. Um aspecto interessante é que níveis elevados de PAI-1 são fortemente associados com obesidade visceral.¹⁰⁵

Retinol-binding protein-4 (RBP4)

Recentemente foi identificada a *retinol binding protein-4* (RBP4)²⁰, uma proteína transportadora de vitamina A no sangue, como uma adipocitocina. Existem trabalhos mostrando que apesar de camundongos experimentais com adipose-Glut 4-/- (*knockout*) apresentarem resistência à insulina no fígado e músculos¹⁰⁶, camundongos com adipose-Glut4-transgênicos apresentam sistematicamente melhora na tolerância à glicose e



sensibilidade à insulina¹⁰⁷. Alguns autores também demonstraram que níveis séricos elevados de RBP4 são observados em modelos de camundongos experimentais com obesidade e diabetes, bem como em humanos diabéticos, sugerindo que altos níveis de RBP4 são associados à resistência insulínica. Presume-se que a elevação de RBP4 causa resistência sistêmica à insulina, enquanto níveis reduzidos de RBP4 melhoram essa resistência. O efeito deletério do RBP4 sobre a ação da insulina foi explicado por prejudicar o sinal desse hormônio no músculo e aumentar a expressão da *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) e produção de glicose pelo fígado. Embora o mecanismo pelo qual a RBP4 causa resistência à insulina no músculo e aumenta a produção de glicose hepática não esteja bem estabelecido, baixos níveis de RBP4 podem ser uma estratégia para o tratamento da resistência à insulina nos obesos.

Visfatina

A visfatina, também conhecida como *pre-B cell colony-enhancing factor* (PBEF), foi originariamente clonada por Samal *et al.*¹⁰⁸ durante um estudo envolvendo moléculas *cytokine-like*, secretadas pelos linfócitos no sangue periférico de humanos. A visfatina é identificada como uma adipocitocina de 52 kDa. Essa proteína é expressa mais fortemente na gordura visceral do que na gordura localizada no subcutâneo. Também é expressada em outros tecidos, como medula óssea, fígado e músculos¹⁰⁹. Foi identificada nas células inflamatórias e seus níveis encontram-se elevados em várias condições inflamatórias. As concentrações plasmáticas de visfatina correlacionam-se fortemente com a quantidade de gordura visceral. Inexplicavelmente, a visfatina foi encontrada ligada ao receptor da insulina com grande afinidade. Essa afinidade é comparada com a própria insulina, mas a visfatina não compete com a insulina, o que sugere que existem duas proteínas ligadas a diferentes sítios. O efeito *insulina-like* da visfatina também é relatado *in vivo*. A administração de visfatina em camundongos diabéticos causa uma rápida redução dos níveis de glicose plasmática sem alterar os níveis de insulina.

Resistina

A resistina é uma proteína pequena (peso molecular < 10000) e potencialmente de grande importância, que é secretada pelos adipócitos e encontrada na corrente sanguínea¹¹⁰. Relatos

iniciais sugerem que a resistina é secretada somente nos adipócitos, baseada no padrão de expressão gênica tecidual, e existe uma expressão mínima no tecido adiposo marrom em relação ao TAB. Na verdade, a expressão do gene da resistina é reduzida na condição de jejum, resultando em queda da mesma na circulação. Ao contrário, a expressão do gene e o nível plasmático de resistina estão aumentados em animais obesos. A resistina induz resistência à insulina e o tratamento com anticorpos melhora a glicemia e reverte a resistência à insulina¹¹⁰. Já foi proposto que a resistina é um sinal chave no adipócito na indução da resistência à insulina e esse aspecto prova a ligação molecular entre diabetes e obesidade¹¹⁰. Ela também está relacionada ao processo inflamatório. A importância do efeito da resistina na inflamação é a habilidade na indução de adesão vascular como molécula de expressão, ocorrendo aumento da infiltração dos leucócitos no tecido, incluindo o tecido adiposo.

Adipsina e *acylation-stimulating protein* (ASP)

A adipsina foi a maior proteína secretada pelo TAB a ser identificada, após a lipase lipoprotéica. Foi descoberta como fator expresso no modo de diferenciação dependente da linhagem de adipócitos¹¹¹. Precocemente foi observada a expressão muito reduzida do gene da adipsina em modelos animais de obesidade, com redução dos níveis de proteína circulantes, levando à visão inicial de ser um importante sinal lipostático^{112,113}. Entretanto, a adipsina é uma serina protease e pertence a uma via de complemento alternativa (fator de complemento D), não é reduzida em humanos obesos e não está longe de ser considerada uma molécula sinalizadora de balanço de energia.

Outra proteína do sistema de complemento alternativo e sintetizada pelo TAB é a *acylation-stimulating protein*, ou C3ades-Arg, a qual é derivada do complexo C3, ao lado da ação da adipsina, do fator B e da carboxipeptidase.

Muitas funções do metabolismo lipídico têm sido atribuídas ao C3adesArg¹¹⁴.

Estudos em camundongos transgênicos com carência da proteína ligada à deficiência de C3 sustentam a hipótese de que o C3adesArg tem importância no *clearance* de triglicérides no pós-prandial¹¹⁵. Essa proteína estimula a captação de ácidos graxos nos adipócitos brancos e sua esterificação¹¹⁴.

Referências bibliográficas

1. BJORNTORP, P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*, v. 13, p. 795–803, 1997.
2. CUNEO, R.C.; SALOMON, F.; MCGAULEY, G.A.; SONKSEN, P.H. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin. Endocrinol.*, v. 37, p. 387–397, 1992.
3. GOLLA, M.; BONADONNA, S.; DOGA, M.; GIUSTINA, A. Clinical review: growth hormone and cardiovascular risk factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 90, p. 1864–1870, 2005.
4. MOHAMED-ALI, V.; PINKNEY, J.H.; COPPACK, S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 22, p. 1145–1158, 1998.
5. AILHAUD, G. Adipose tissue as an endocrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 24, Suppl 2:S1–3, 2000.
6. FARAJ, M.; LU, H.L.; CIANFLONE, K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem. Cell. Biol.*, v. 82, p. 170–190, 2004.
7. WILKISON, W.O.; CHOY, L.; SPIEGELMAN, B.M. Biosynthetic regulation of monobutyrin, an adipocyte-secreted lipid with angiogenic activity. *J. Biol. Chem.*, v. 266, n. 25, p. 16886–16891, 1991.
8. RICHELSEN, B. Factors regulating the production of prostaglandin E2 and prostacyclin (prostaglandin I2) in rat and human adipocytes. *Biochem. J.*, v. 247, p. 389–394, 1987.
9. AILHAUD, G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C. R. Biol.*, v. 329, n. 8, p. 570–577, discussion 653–5, 2006.



10. JEQUIER, E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 967, p. 379–388, 2002.
11. KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T.; KUBOTA, N.; HARA, K.; UEKI, K.; TOBE, K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **J. Clin. Invest.**, v. 116, p. 1784–1792, 2006.
12. ARNER, P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. **Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 19, n. 4, p. 471–482, 2005.
13. HIDA, K.; WADA, J.; EGUCHI, J.; ZHANG, H.; BABA, M.; SEIDA, A.; HASHIMOTO, I.; OKADA, T.; YASUHARA, A.; NAKATSUKA, A.; SHIKATA, K.; HOURAI, S.; FUTAMI, J.; WATANABE, E.; MATSUKI, Y.; HIRAMATSU, R.; AKAGI, S.; MAKINO, H.; KANWAR, Y.S. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 102, n. 30, p. 10610–10615, 2005.
14. KLOTING, N.; BERNDT, J.; KRALISCH, S.; KOVACS, P.; FASSHAUER, M.; SCHON, M.R.; STUMVOLL, M.; BLUHER, M. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 339, p. 430–436, 2006.
15. SEMENKOVICH, C.F.; WIMS, M.; NOE, L.; ETIENNE, J.; CHAN, L. Insulin regulation of lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes is mediated at posttranscriptional and posttranslational levels. **J. Biol. Chem.**, v. 264, p. 9030–9038, 1989.
16. FRIED, S.K.; RUSSELL, C.D.; GRAUSO, N.L.; BROLIN, R.E. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. **J. Clin. Invest.**, v. 92, p. 2191–2198, 1993.
17. MANDARD, S.; ZANDBERGEN, F.; VAN STRATEN, E.; WAHLI, W.; KUIPERS, F.; MULLER, M.; KERSTEN, S. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. **J. Biol. Chem.**, v. 281, p. 934–944, 2006.
18. BACKHED, F.; MANCHESTER, J.K.; SEMENKOVICH, C.F.; GORDON, J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 104, p. 979–984, 2007.
19. BENOIST, F.; LAU, P.; MCDONNELL, M.; DOELLE, H.; MILNE, R.; MCPHERSON, R. Cholesteryl ester transfer protein mediates selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters by human adipose tissue. **J. Biol. Chem.**, v. 272, p. 23572–23577, 1997.
20. YANG, Q.; GRAHAM, T.E.; MODY, N.; PREITNER, F.; PERONI, O.D.; ZABOLOTNY, J.M.; KOTANI, K.; QUADRO, L.; KAHN, B.B. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature**, v. 436, p. 356–362, 2005.
21. TRAYHURN, P.; WOOD, I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br. J. Nutr.**, v. 92, p. 347–355, 2004.
22. FAIN, J.N.; TICHANSKY, D.S.; MADAN, A.K. Most of the interleukin 1 receptor antagonist, cathepsin S, macrophage migration inhibitory factor, nerve growth factor, and interleukin 18 release by explants of human adipose tissue is by the non-fat cells, not by the adipocytes. **Metabolism**, v. 55, p. 1113–1121, 2006.
23. SKURK, T.; HERDER, C.; KRAFT, I.; MULLER-SCHOLZE, S.; HAUNER, H.; KOLB, H. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. **Endocrinology**, v. 146, p. 1006–1011, 2005.
24. LIN, Y.; RAJALA, M.W.; BERGER, J.P.; MOLLER, D.E.; BARZILAI, N.; SCHERER, P.E. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 42077–42083, 2001.
25. FAIN, J.N.; BAHOUTH, S.W.; MADAN, A.K. Haptoglobin release by human adipose tissue in primary culture. **J. Lipid. Res.**, v. 45, p. 536–542, 2004.
26. TSUJI, S.; UEHORI, J.; MATSUMOTO, M.; SUZUKI, Y.; MATSUHISA, A.; TOYOSHIMA, K.; SEYA, T. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 23456–23463, 2001.
27. YANG, R.Z.; LEE, M.J.; HU, H.; PRAY, J.; WU, H.B.; HANSEN, B.C.; SHULDINER, A.R.; FRIED, S.K.; MCLENITHAN, J.C.; GONG, D.W. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 290, p. E1253–E1261, 2006.
28. LOSKUTOFF, D.J.; SAMAD, F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 18, p. 1–6, 1998.
29. AILHAUD, G.; TEBOUL, M.; MASSIERA, F. Angiotensinogen, adipocyte differentiation and fat mass enlargement. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 5, p. 385–389, 2002.
30. LINSCHIED, P.; SEBOEK, D.; ZULEWSKI, H.; KELLER, U.; MULLER, B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. **Endocrinology**, v. 146, p. 2699–2708, 2005.
31. MICK, G.J.; WANG, X.; MCCORMICK, K. White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. **Endocrinology**, v. 143, p. 948–953, 2002.
32. DE MOTA, N.; REAUX-LE GOAZIGO, A.; EL MESSARI, S.; CHARTREL, N.; ROESCH, D.; DUJARDIN, C.; KORDON, C.; VAUDRY, H.; MOOS, F.; LLORENS-CORTES, C. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 101, p. 10464–10469, 2004.
33. CASTAN-LAURELL, I.; BOUCHER, J.; DRAY, C.; DAVIAUD, D.; GUIGNE, C.; VALET, P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? **Mol. Cell. Endocrinol.**, v. 245, p. 7–9, 2005.
34. PEERAULLY, M.R.; JENKINS, J.R.; TRAYHURN, P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 287, p. E331–339, 2004.
35. GABRIELSSON, B.G.; JOHANSSON, J.M.; JENNISCHE, E.; JERNAS, M.; ITOH, Y.; PELTONEN, M.; OLBERS, T.; LONN, L.; LONROTH, H.; SJOSTROM, L.; CARLSSON, B.; CARLSSON, L.M.; LONN, M. Depot-specific expression of fibroblast growth factors in human adipose tissue. **Obes. Res.**, v. 10, p. 608–616, 2002.
36. IYENGAR, P.; ESPINA, V.; WILLIAMS, T.W.; LIN, Y.; BERRY, D.; JELICKS, L.A.; LEE, H.; TEMPLE, K.; GRAVES, R.; POLLARD, J.; CHOPRA, N.; RUSSELL, R.G.; SASISEKHARAN, R.; TROCK, B.J.; LIPPMAN, M.; CALVERT, V.S.; PETRICIOIN, E.F. 3RD.; LIOTTA, L.; DADACHOVA, E.; PESTELL, R.G.; LISANTI, M.P.; BONALDO, P.; SCHERER, P.E. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression *in vivo*, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. **J. Clin. Invest.**, v. 115, n. 5, p. 1163–1176, 2005.
37. RAMIS, J.M.; FRANSSSEN-VAN HAL, N.L.; KRAMER, E.; LLADO, I.; BOUILLAUD, F.; PALOU, A.; KEIJER, J. Carboxypeptidase E and thrombospondin-1 are differently expressed in subcutaneous and visceral fat of obese subjects. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 59, n. 11, p. 1960–1971, 2002.
38. VOROS, G.; LIJNEN, H.R. Deficiency of thrombospondin-1 in mice does not affect adipose tissue development. **J. Thromb. Haemost.**, v. 4, p. 277–278, 2006.
39. CHAVEY, C.; MARI, B.; MONTHOUEL, M.N.; BONNAFOUS, S.; ANGLARD, P.; VAN OBBERGHEN, E.; TARTARE-DECKERT, S. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 11888–11896, 2003.
40. TAKAHASHI, M.; NAGARETANI, H.; FUNAHASHI, T.; NISHIZAWA, H.; MAEDA, N.; KISHIDA, K.; KURIYAMA, H.; SHIMOMURA, I.; MAEDA, K.; HOTTA, K.; OUCHI, N.; KIHARA, S.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; MATSUZAWA, Y. The expression of SPARC in adipose tissue and its increased plasma concentration in patients with coronary artery disease. **Obes. Res.**, v. 9, p. 388–393, 2001.
41. INGALLS, A.M.; DICKIE, M.M.; SNELL, G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. **J. Hered.**, v. 41, p. 317–318, 1950.
42. FRIEDMAN, J.M.; HALAAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, p. 763–770, 1998.
43. ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1994.
44. TRAYHURN, P.; HOGGARD, N.; MERCER, J.G.; RAYNER, D.V. Leptin: fundamental aspects. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 23, suppl. 1, p. 22–28, 1999.
45. TRAYHURN, P.; BEATTIE, J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 60, p. 329–339, 2001.
46. CONSIDINE, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T.W.; NYCE, M.R.; OHANNESIAN, J.P.; MARCO, C.C.; MCKEE, L.J.; BAUER, T.L.; CARO, J.F. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, n. 5, p. 292–295, 1996.
47. BECKER, D.J.; ONGEMBA, L.N.; BRICHARD, V.; HENQUIN, J.C.; BRICHARD, S.M. Diet and diabetes-induced changes of ob gene expression in rat adipose tissue. **FEBS Lett.**, v. 371, n. 3, p. 324–328, 1995.
48. TRAYHURN, P.; DUNCAN, J.S.; RAYNER, D.V. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. **Biochem. J.**, v. 311, pt 3, p. 729–733, 1995.
49. HARDIE, L.J.; RAYNER, D.V.; HOLMES, S.; TRAYHURN, P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 223, p. 660–665, 1996.
50. BING, C.; FRANKISH, H.M.; PICKAVANCE, L.; WANG, Q.; HOPKINS, D.F.; STOCK, M.J.; WILLIAMS, G. Hyperphagia in cold-exposed rats is accompanied by decreased plasma leptin but unchanged hypothalamic NPY. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. R62–68, 1998.
51. TRAYHURN, P.; THOMAS, M.E.; DUNCAN, J.S.; RAYNER, D.V. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. **FEBS Lett.**, v. 368, p. 488–490, 1995.
52. GIACOBINO, J.P. Role of the beta3-adrenoceptor in the control of leptin expression. **Horm. Metab. Res.**, v. 28, p. 633–637, 1996.
53. TRAYHURN, P.; DUNCAN, J.S.; HOGGARD, N.; RAYNER, D.V. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? **Proc. Nutr. Soc.**, v. 57, p. 413–419, 1998.
54. RAYNER, D.V.; SIMON, E.; DUNCAN, J.S.; TRAYHURN, P. Hyperleptinaemia in mice induced by administration of the tyrosine hydroxylase inhibitor alpha-methyl-p-tyrosine. **FEBS Lett.**, v. 429, p. 395–398, 1998.
55. HAYNES, W.G.; MORGAN, D.A.; WALSH, S.A.; MARK, A.L.; SIVITZ, W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. **J. Clin. Invest.**, v. 100, p. 270–278, 1997.
56. NIJIMA, A. Afferent signals from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis, and their reflex effect in the rat. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 73, p. 19–25, 1998.



57. HOGGARD, N.; MERCER, J.G.; RAYNER, D.V.; MOAR, K.; TRAYHURN, P.; WILLIAMS, L.M. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and *in situ* hybridization. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 232, p. 383–387, 1997.
58. MERCER, J.G.; HOGGARD, N.; WILLIAMS, L.M.; LAWRENCE, C.B.; HANNAH, L.T.; TRAYHURN, P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by *in situ* hybridization. **FEBS Lett.**, v. 387, p. 113–116, 1996.
59. GUAN, X.M.; HESS, J.F.; YU, H.; HEY, P.J.; VAN DER PLOEG, L.H. Differential expression of mRNA for leptin receptor isoforms in the rat brain. **Mol. Cell. Endocrinol.**, v. 133, p. 1–7, 1997.
60. HAKANSSON, M.L.; BROWN, H.; GHILARDI, N.; SKODA, R.C.; MEISTER, B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. **J. Neurosci.**, v. 18, p. 559–572, 1998.
61. STEPHENS, T.W.; BASINSKI, M.; BRISTOW, P.K.; BUE-VALLESKEY, J.M.; BURGETT, S.G.; CRAFT, L.; HALE, J.; HOFFMANN, J.; HSIUNG, H.M.; KRIAUCIUNAS, A.; MACKELLAR, W.; ROSTECK JR, P.R.; SCHONER, B.; SMITH, D.; TINSLEY, F.C.; ZHANG, X.Y.; HEIMAN, M. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. **Nature**, v. 377, n. 6549, p. 530–532, 1995.
62. AHIMA, R.S.; SAPER, C.B.; FLIER, J.S.; ELMQUIST, J.K. Leptin regulation of neuroendocrine systems. **Front Neuroendocrinol.**, v. 21, p. 263–307, 2000.
63. CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J.; GUISEZ, Y.; DEVOS, R.; BURN, P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, v. 269, n. 5223, p. 546–549, 1995.
64. HALAAS, J.L.; GAJIWALA, K.S.; MAFFEI, M.; COHEN, S.L.; CHAIT, B.T.; RABINOWITZ, D.; LALLONE, R.L.; BURLEY, S.K.; FRIEDMAN, J.M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, v. 269, p. 543–546, 1995.
65. PELLEYMOUNTER, M.A.; CULLEN, M.J.; BAKER, M.B.; HECHT, R.; WINTERS, D.; BOONE, T.; COLLINS, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. **Science**, v. 269, p. 540–543, 1995.
66. STEHLING, O.; DORING, H.; NUSSLEIN-HILDESHEIM, B.; OLBORT, M.; SCHMIDT, I. Leptin does not reduce body fat content but augments cold defense abilities in thermoneutrally reared rat pups. **Pflügers Arch.**, v. 434, p. 694–697, 1997.
67. BOULOUIMIE, A.; DREXLER, H.C.; LAFONTAN, M.; BUSSE, R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. **Circ. Res.**, v. 83, p. 1059–1066, 1998.
68. LORD, G.M.; MATARESE, G.; HOWARD, J.K.; BAKER, R.J.; BLOOM, S.R.; LECHLER, R.I. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. **Nature**, v. 394, p. 897–901, 1998.
69. SIERRA-HONIGMANN, M.R.; NATH, A.K.; MURAKAMI, C.; GARCIA-CARDENA, G.; PAPAPETROPOULOS, A.; SESSA, W.C.; MADGE, L.A.; SCHECHNER, J.S.; SCHWABB, M.B.; POLVERINI, P.J.; FLORES-RIVEROS, J.R. Biological action of leptin as an angiogenic factor. **Science**, v. 281, p. 1683–1686, 1998.
70. EMILSSON, V.; LIU, Y.L.; CAWTHORNE, M.A.; MORTON, N.M.; DAVENPORT, M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. **Diabetes**, v. 46, p. 313–316, 1997.
71. LOSTAO, M.P.; URDANETA, E.; MARTINEZ-ANSO, E.; BARBER, A.; MARTINEZ, J.A. Presence of leptin receptors in rat small intestine and leptin effect on sugar absorption. **FEBS Lett.**, v. 423, p. 302–306, 1998.
72. NAKATA, M.; YADA, T.; SOEJIMA, N.; MARUYAMA, I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. **Diabetes**, v. 48, p. 426–429, 1999.
73. SCHERER, P.E.; WILLIAMS, S.; FOGLIANO, M.; BALDINI, G.; LODISH, H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 45, p. 26746–26749, 1995.
74. HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **J. Biol. Chem.**, v. 271, p. 10697–10703, 1996.
75. MAEDA, K.; OKUBO, K.; SHIMOMURA, I.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; MATSUBARA, K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 221, p. 286–289, 1996.
76. ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.; HOTTA, K.; SHIMOMURA, I.; NAKAMURA, T.; MIYAOKA, K.; KURIYAMA, H.; NISHIDA, M.; YAMASHITA, S.; OKUBO, K.; MATSUBARA, K.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 257, p. 79–83, 1999.
77. WAKI, H.; YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; ITO, Y.; UCHIDA, S.; KITA, S.; HARA, K.; HADA, Y.; VASSEUR, F.; FROGUEL, P.; KIMURA, S.; NAGAI, R.; KADOWAKI, T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 41, p. 40352–40363, 2003.
78. COMBS, T.P.; BERG, A.H.; RAJALA, M.W.; KLEBANOV, S.; IYENGAR, P.; JIMENEZ-CHILLARON, J.C.; PATTI, M.E.; KLEIN, S.L.; WEINSTEIN, R.S.; SCHERER, P.E. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. **Diabetes**, v. 52, p. 268–276, 2003.
79. YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H.; TERAUCHI, Y.; KUBOTA, N.; HARA, K.; MORI, Y.; IDE, T.; MURAKAMI, K.; TSUBOYAMA-KASAOA, N.; EZAKI, O.; AKANUMA, Y.; GAVRILOVA, O.; VINSON, C.; REITMAN, M.L.; KAGECHIKA, H.; SHUDO, K.; YODA, M.; NAKANO, Y.; TOBE, K.; NAGAI, R.; KIMURA, S.; TOMITA, M.; FROGUEL, P.; KADOWAKI, T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. **Nat. Med.**, v. 7, p. 941–946, 2001.
80. YANG, W.S.; LEE, W.J.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; MATSUZAWA, Y.; CHAO, C.L.; CHEN, C.L.; TAI, T.Y.; CHUANG, L.M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, p. 3815–3819, 2001.
81. IWAKI, M.; MATSUDA, M.; MAEDA, N.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; MAKISHIMA, M.; SHIMOMURA, I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. **Diabetes**, v. 52, p. 1655–1663, 2003.
82. COMBS, T.P.; WAGNER, J.A.; BERGER, J.; DOEBBER, T.; WANG, W.J.; ZHANG, B.B.; TANEN, M.; BERG, A.H.; O'RAHILLY, S.; SAVAGE, D.B.; CHATTERJEE, K.; WEISS, S.; LARSON, P.J.; GOTTESDIENER, K.M.; GERTZ, B.J.; CHARRON, M.J.; SCHERER, P.E.; MOLLER, D.E. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. **Endocrinology**, v. 143, p. 998–1007, 2002.
83. KUMADA, M.; KIHARA, S.; SUMITSUJI, S.; KAWAMOTO, T.; MATSUMOTO, S.; OUCHI, N.; ARITA, Y.; OKAMOTO, Y.; SHIMOMURA, I.; HIRAOKA, H.; NAKAMURA, T.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 85–89, 2003.
84. OUCHI, N.; OHISHI, M.; KIHARA, S.; FUNAHASHI, T.; NAKAMURA, T.; NAGARETANI, H.; KUMADA, M.; OHASHI, K.; OKAMOTO, Y.; NISHIZAWA, H.; KISHIDA, K.; MAEDA, N.; NAGASAWA, A.; KOBAYASHI, H.; HIRAOKA, H.; KOMAI, N.; KAIBE, M.; RAKUGI, H.; OGIHARA, T.; MATSUZAWA, Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. **Hypertension**, v. 42, p. 231–234, 2003.
85. TRUJILLO, M.E.; SCHERER, P.E. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. **J. Intern. Med.**, v. 257, p. 167–175, 2005.
86. COLOMBO, C.; CUTSON, J.J.; YAMAUCHI, T.; VINSON, C.; KADOWAKI, T.; GAVRILOVA, O.; REITMAN, M.L. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipodystrophy. **Diabetes**, v. 51, p. 2727–2733, 2002.
87. PAJIVANI, U.B.; TRUJILLO, M.E.; COMBS, T.P.; IYENGAR, P.; JELICKS, L.; ROTH, K.A.; KITSIS, R.N.; SCHERER, P.E. Fat apoptosis through targeted activation of caspase 8: a new mouse model of inducible and reversible lipodystrophy. **Nat. Med.**, v. 11, p. 797–803, 2005.
88. KINLAW, W.B.; MARSH, B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. **Endocrinology**, v. 145, p. 484–486, 2004.
89. HOTTA, K.; FUNAHASHI, T.; BODKIN, N.L.; ORTMAYER, H.K.; ARITA, Y.; HANSEN, B.C.; MATSUZAWA, Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. **Diabetes**, v. 50, p. 1126–1133, 2001.
90. HARA, K.; BOUTIN, P.; MORI, Y.; TOBE, K.; DINA, C.; YASUDA, K.; YAMAUCHI, T.; OTABE, S.; OKADA, T.; ETO, K.; KADOWAKI, H.; HAGURA, R.; AKANUMA, Y.; YAZAKI, Y.; NAGAI, R.; TANIYAMA, M.; MATSUBARA, K.; YODA, M.; NAKANO, Y.; TOMITA, M.; KIMURA, S.; ITO, C.; FROGUEL, P.; KADOWAKI, T. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. **Diabetes**, v. 51, p. 536–540, 2002.
91. VASSEUR, F.; HELBECQUE, N.; DINA, C.; LOBBENS, S.; DELANNOY, V.; GAGET, S.; BOUTIN, P.; VAXILLAIRE, M.; LEPRETRE, F.; DUPONT, S.; HARA, K.; CLEMENT, K.; BIHAIN, B.; KADOWAKI, T.; FROGUEL, P. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. **Hum. Mol. Genet.**, v. 11, p. 2607–2614, 2002.
92. TAKAHASHI, M.; ARITA, Y.; YAMAGATA, K.; MATSUKAWA, Y.; OKUTOMI, K.; HORIE, M.; SHIMOMURA, I.; HOTTA, K.; KURIYAMA, H.; KIHARA, S.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 24, p. 861–868, 2000.
93. KONDO, H.; SHIMOMURA, I.; MATSUKAWA, Y.; KUMADA, M.; TAKAHASHI, M.; MATSUDA, M.; OUCHI, N.; KIHARA, S.; KAWAMOTO, T.; SUMITSUJI, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. **Diabetes**, v. 51, p. 2325–2328, 2002.
94. BERG, A.H.; COMBS, T.P.; DU, X.; BROWNLEE, M.; SCHERER, P.E. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. **Nat. Med.**, v. 7, p. 947–953, 2001.
95. FRUEBIS, J.; TSAO, T.S.; JAVORSCHI, S.; EBBETS-REED, D.; ERICKSON, M.R.; YEN, F.T.; BIHAIN, B.E.; LODISH, H.F. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 98, p. 2005–2010, 2001.



96. YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; MINOKOSHI, Y.; ITO, Y.; WAKI, H.; UCHIDA, S.; YAMASHITA, S.; NODA, M.; KITA, S.; UEKI, K.; ETO, K.; AKANUMA, Y.; FROGUEL, P.; FOUELLE, F.; FERRE, P.; CARLING, D.; KIMURA, S.; NAGAI, R.; KAHN, B.B.; KADOWAKI, T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nat. Med.**, v. 8, p. 1288–1295, 2002.
97. TOMAS, E.; TSAO, T.S.; SAHA, A.K.; MURREY, H.E.; ZHANG, C.C.; ITANI, S.I.; LODISH, H.F.; RUDERMAN, N.B. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, p. 16309–16313, 2002.
98. OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; OKAMOTO, Y.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; HOTTA, K.; NISHIDA, M.; TAKAHASHI, M.; MURAGUCHI, T.; OHMOTO, Y.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. **Circulation**, v. 102, p. 1296–1301, 2000.
99. OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; OKAMOTO, Y.; HOTTA, K.; NISHIDA, M.; TAKAHASHI, M.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v. 100, p. 2473–2476, 1999.
100. OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; NISHIDA, M.; MATSUYAMA, A.; OKAMOTO, Y.; ISHIGAMI, M.; KURIYAMA, H.; KISHIDA, K.; NISHIZAWA, H.; HOTTA, K.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. **Circulation**, v. 103, p. 1057–1063, 2001.
101. ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; OKAMOTO, Y.; KUMADA, M.; HOTTA, K.; NISHIDA, M.; TAKAHASHI, M.; NAKAMURA, T.; SHIMOMURA, I.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. **Circulation**, v. 105, p. 2893–2898, 2002.
102. ZORAD, S.; FICKOVA, M.; ZELEDNA, B.; MACHO, L.; KRAL, J.G. The role of angiotensin II and its receptors in regulation of adipose tissue metabolism and cellularity. **Gen. Physiol. Biophys.**, v. 14, p. 383–391, 1995.
103. ENGELI, S.; NEGREL, R.; SHARMA, A.M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. **Hypertension**, v. 35, p. 1270–1277, 2000.
104. VAUGHAN, D.E. PAI-1 and atherothrombosis. **J. Thromb. Haemost.**, v. 3, p. 1879–1883, 2005.
105. WAKI, H.; TONONZO, P. Endocrine functions of adipose tissue. **Annu. Rev. Pathol.**, v. 2, p. 31–56, 2007.
106. ABEL, E.D.; PERONI, O.; KIM, J.K.; KIM, Y.B.; BOSS, O.; HADRO, E.; MINNEMANN, T.; SHULMAN, G.I.; KAHN, B.B. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. **Nature**, v. 409, p. 729–733, 2001.
107. SHEPHERD, P.R.; GNUDI, L.; TOZZO, E.; YANG, H.; LEACH, F.; KAHN, B.B. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. **J. Biol. Chem.**, v. 268, p. 22243–22246, 1993.
108. SAMAL, B.; SUN, Y.; STEARNS, G.; XIE, C.; SUGGS, S.; MCNIECE, I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. **Mol. Cell. Biol.**, v. 14, p. 1431–1437, 1994.
109. FUKUHARA, A.; MATSUDA, M.; NISHIZAWA, M.; SEGAWA, K.; TANAKA, M.; KISHIMOTO, K.; MATSUKI, Y.; MURAKAMI, M.; ICHISAKA, T.; MURAKAMI, H.; WATANABE, E.; TAKAGI, T.; AKIYOSHI, M.; OHTSUBO, T.; KIHARA, S.; YAMASHITA, S.; MAKISHIMA, M.; FUNAHASHI, T.; YAMANAKA, S.; HIRAMATSU, R.; MATSUZAWA, Y.; SHIMOMURA, I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. **Science**, v. 307, p. 426–430, 2005.
110. STEPPAN, C.M.; BAILEY, S.T.; BHAT, S.; BROWN, E.J.; BANERJEE, R.R.; WRIGHT, C.M.; PATEL, H.R.; AHIMA, R.S.; LAZAR, M.A. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, p. 307–312, 2001.
111. COOK, K.S.; GROVES, D.L.; MIN, H.Y.; SPIEGELMAN, B.M. A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 82, p. 6480–6484, 1985.
112. COOK, K.S.; MIN, H.Y.; JOHNSON, D.; CHAPLINSKY, R.J.; FLIER, J.S.; HUNT, C.R.; SPIEGELMAN, B.M. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. **Science**, v. 237, p. 402–405, 1987.
113. FLIER, J.S.; COOK, K.S.; USHER, P.; SPIEGELMAN, B.M. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. **Science**, v. 237, p. 405–408, 1987.
114. CIANFLONE, K.; MASLOWSKA, M.; SNIDERMAN, A.D. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. **Semin. Cell. Dev. Biol.**, v. 10, p. 31–41, 1999.
115. MURRAY, I.; SNIDERMAN, A.D.; CIANFLONE, K. Mice lacking acylation stimulating protein (ASP) have delayed postprandial triglyceride clearance. **J. Lipid. Res.**, v. 40, p. 1671–1676, 1999.



CASO CLÍNICO

Comentários:

Cibele Isaac Saad Rodrigues*

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

Fernanda Saad Rodrigues

Acadêmica do Curso Médico da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC-SP

Ronaldo D'Avila

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

Enio Marcio Maia Guerra

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

Ricardo Augusto de Miranda Cadaval

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

Fernando Antonio de Almeida

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

*Endereço para correspondência:

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

Financiado pela Comissão de Pesquisa da PUC/SP

Recebido em 25/08/2008.

Aceito em 29/09/2008.

Acidente vascular encefálico hemorrágico como primeira manifestação clínica em paciente portador de síndrome metabólica

Hemorrhagic stroke as first clinical feature in a patient with metabolic syndrome

Resumo

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma emergência médica e representa, nos Estados Unidos, aproximadamente 700 mil novos episódios anualmente, sendo que 10% a 15% dos episódios são de natureza hemorrágica (AVE-H). Nós apresentamos o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, branca, de 52 anos de idade, que tinha todos os critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica e que foi encaminhada para o hospital de referência por estar com sintomas neurológicos nas primeiras horas da manhã e hipertensão arterial estágio 3. A presença de uma hemorragia encefálica aguda foi confirmada por tomografia computadorizada. Os sintomas, os procedimentos diagnósticos, o tratamento nas fases aguda e crônica e, finalmente, o seguimento da paciente são discutidos neste artigo.

Abstract

Stroke is a medical emergency and represents in the United States, approximately 700,000 new episodes each year and 10% to 15% are hemorrhagic. We describe a 52 year old white female patient that presented all Metabolic Syndrome criteria and was sent to the reference hospital because of neurological symptoms in the first hours in the morning and severe arterial hypertension. We found an acute intracerebral hemorrhage confirmed by computed tomography scan. The clinical features, the diagnostic procedures, the treatment in the acute and chronic phase, and finally, the follow up were discussed in the article.

Palavras-chave: acidente vascular encefálico hemorrágico, síndrome metabólica, hipertensão arterial grave.

Key words: hemorrhagic stroke, metabolic syndrome, severe arterial hypertension.

Identificação

A. P., 52 anos, sexo feminino, casada, faxineira, católica, natural e procedente de Boituva (SP).

Queixa principal

Cefaléia, náuseas, vômitos, tonturas e fraqueza do lado esquerdo do corpo há algumas horas.

História clínica

No dia 02/05/2008 estava trabalhando normalmente quando, por volta das 11 horas, começou a sentir cefaléia occipital, de média intensidade, acompanhada de tonturas, náuseas e um episódio de vômitos. Notou também diminuição progressiva da força muscular do lado esquerdo do corpo, principalmente do membro superior esquerdo (MSE), manifestada por dificuldade para torcer o



pano de limpeza. Foi levada à Santa Casa de Boituva (SP), de onde foi transferida para o Hospital Regional de Sorocaba. Na guia de referência há anotação médica de hipertensão arterial (240/120 mmHg) e suspeita de acidente vascular encefálico isquêmico (AVE-I).

Interrogatório complementar

Refere também formigamento e esquecimento do MSE e discreta dificuldade para movimentar o membro inferior ipsolateral. Negava outros sintomas neurológicos e não relatou quaisquer indícios relacionados ao comprometimento dos demais sistemas.

Antecedentes pessoais

Hipertensão arterial (HA) conhecida há alguns anos, sem tratamento. Nega outras doenças prévias, exceto aquelas comuns na infância. Nunca engravidou. Menopausa aos 50 anos de idade. Não fuma, não bebe álcool, nunca utilizou drogas ilícitas. Caminha diariamente cerca de 2 km no trajeto de ida e volta do trabalho.

Antecedentes familiares

Mãe faleceu na ocasião do parto, não conheceu o pai, tem uma irmã diabética e hipertensa.

Exame físico

- Paciente brevilínea, bom estado geral, orientada, mucosas coradas, hidratada, eupnéica, afebril. Tireóide normal à palpação.
- Aparelho cardiovascular: pulsos periféricos e carotídeos palpáveis e simétricos bilateralmente. Ictus palpável no 5º EICE, na LHCE, duas polpas digitais. Coração rítmico, presença de quarta bulha, sem sopros. Ausência de estase jugular pulsátil.
- Pressão arterial aferida na posição deitada em MSD, com manguito apropriado: 230/132 mmHg. Frequência cardíaca = 108 bpm.
- Peso = 74 kg, altura = 155 cm, IMC = 30,8 kg/m², circunferência abdominal = 96 cm, relação cintura/quadril (C/Q) = 0,92.
- Aparelho respiratório: pulmões limpos.
- Abdome: flácido, globoso, indolor à palpação, sem visceromegalias, sem sopros.

- Exame neurológico: sem rigidez de nuca, hemiparesia desproporcional à E (predomínio MSE), com redução da força muscular grau IV. Sem sinais de liberação extrapiramidal.
- Membros inferiores: sem edemas.
- Fundoscopia: papilas nítidas, tortuosidade arteriolar, vasoespasmos generalizados, presença de cruzamentos patológicos e de raros pontos hemorrágicos.

Exames laboratoriais bioquímicos e hormonais realizados na admissão:

- Htc = 42%, Hb = 14,1 g/dL, leucócitos e plaquetas normais.
- Colesterol total = 256 mg/dL.
- HDL = 32 mg/dL.
- LDL = 150 mg/dL.
- VLDL = 74 mg/dL.
- Triglicérides = 370 mg/dL.
- Ácido úrico = 7,1 mg/dL.
- Glicemia = 375 mg/dL.
- Uréia = 29 mg/dL.
- Creatinina = 0,9 mg/dL.
- Clearance de creatinina calculado = 85,4 mL/min (fórmula de Cockcroft e Gault).
- Sódio = 142 mEq/L.
- Potássio = 4,1 mEq/L.
- Provas de coagulação normais.
- Proteinúria de 24h = 636 mg (volume = 1.880 mL)
- Urina tipo I – densidade 1,020, gli-

cose +, proteínas +, eritrócitos 4.000/mL, leucócitos 8.000/mL, cilindros granulosos e hialinos 110/mL.

- TSH = 1,2 µUI/mL.

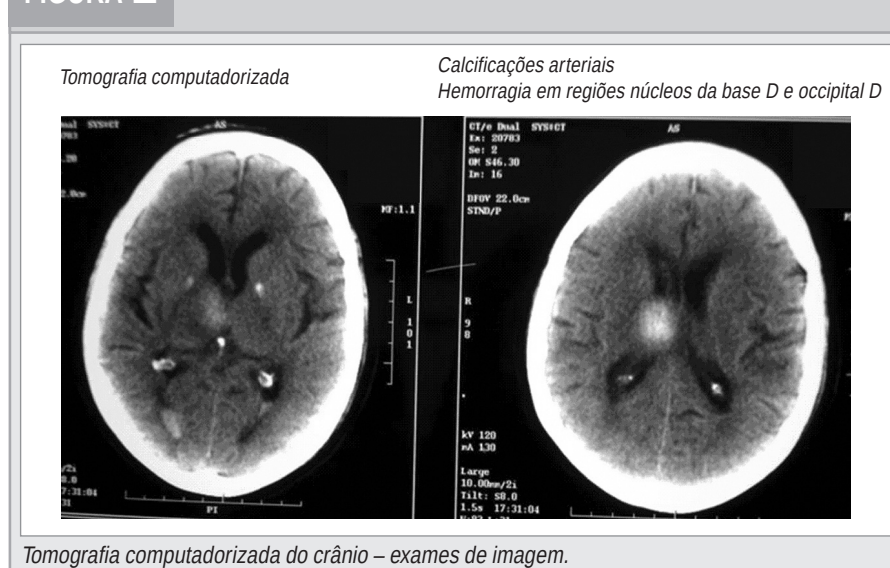
Exames de imagem

- Ecocardiograma: sinais de hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica, fração de ejeção = 68%, septo interventricular e parede posterior = 12 mm, átrio E = 30 mm, aorta = 27 mm.
- Radiografia de tórax: alongamento aórtico e sinais de calcificação no arco aórtico. Sem alterações pleuropulmonares.
- Eletrocardiograma: ritmo sinusal, sobrecarga atrial e ventricular esquerda, frequência cardíaca = 75 bpm, alterações secundárias da repolarização ventricular.
- Tomografia de crânio – calcificações arteriais, presença de hemorragia em núcleos da base à D e occipital D (figura 1).

Tratamento inicial (02/05/2008)

Nitroprussiato de sódio IV (em bomba de infusão) contínuo nas primeiras 24 horas, captopril 50 mg 8/8 h, nifedipina retard 20 mg 8/8 h, propranolol 40 mg 8/8 h, hidroclorotiazida 25 mg/dia e insulina R conforme glicemia capilar (após o conhecimento da glicose sanguínea = 387 mg/dL).

FIGURA 1





Evolução

Os dados clínicos e laboratoriais durante todo o período de internação encontram-se descritos nas tabelas 1 e 2.

Os sintomas neurológicos foram melhorando progressivamente com o tratamento instituído no decorrer da internação. Por ocasião da alta, a pressão arterial estava controlada e a piora transitória da função renal havia revertido.

Atualmente está sendo acompanhada no Ambulatório de Hipertensão Arterial da disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-SP.

Discussão

A paciente A.P. é indubitavelmente portadora de Síndrome Metabólica considerando-se quaisquer dos critérios utilizados nas classificações disponíveis em nível nacional¹ e internacional^{2,3,4,5}. As definições atuais de Síndrome Metabólica são úteis e práticas, permitindo a identificação de indivíduos sob risco duas a três vezes maior de desenvolver diabetes melito tipo 2, doença aterosclerótica e morte cardiovascular. Cada componente individual é considerado fator de risco cardiovascular independente, mas, atuando sinergicamente em conjunto, amplificam suas devastadoras consequências. Criteriosamente, devemos analisar que há respostas incompletas sobre a Síndrome Metabólica. Assim, os critérios diagnósticos não são universais e seus limites são mal definidos, considerando-se a pluralidade de povos e etnias, a inclusão questionável do diabetes melito, a inexistência de mecanismo etiológico único que explique a totalidade da Síndrome, o tratamento que se refere a cada uma das partes e não a seu conjunto, a falta de consenso sobre se outros fatores de risco devem ser incluídos, entre outras questões relevantes que requerem tempo e novas investigações⁶.

Segundo as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁷, a paciente apresenta hipertensão arterial estágio 3 acompanhada dos seguintes fatores de risco cardiovascular: dislipidemia, diabetes melito não-conhecido até a admissão, história familiar de doença cardiovascular, relação cintura/quadril e circunferên-

TABELA 1

EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DOS EXAMES BIOQUÍMICOS NA INTERNAÇÃO

Dia	04/05	05/05	06/05	07/05	08/05	09/05
PA (mmHg)	176/98	184/100	188/108	188/108	212/124	198/108
HCTZ (mg)	25	25	25	25	25	50
Captopril	150	150	150	150	150	150
Nifedipina	60	60	60	60	60	60
Propranolol	120	120	120	120	120	120
Metildopa					1.000	1.000
Nitrop. Na	Desde 02/05/08	Retirado	-	-	-	-
Creatinina	0,9				1,6	
Uréia	29				52	
Potássio	4,1				4,3	
Glicemia	375				250	

TABELA 2

EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DOS EXAMES BIOQUÍMICOS NA INTERNAÇÃO

Dia	10/05	11/05	12/05	13/05	14/05	15/05
PA (mmHg)	158/90	130/84	128/86	114/76	120/82	120/80
HCTZ (mg)	50	50	25	25	25	25
Captopril	150	150	150	150	150	150
Nifedipina	60	60	60	60	60	60
Propranolol	120	120	120	120	120	120
Metildopa	1.000	1.000				1.000
Nitrop. Na	-	-	-	-	-	-
Creatinina	1,4		1,0		1,0	
Uréia	62		40		36	
Potássio	5,6		4,4		4,2	
Glicemia	231		180		146	

cia da cintura aumentadas, presença de macroproteinúria e hiperuricemia. Além disso, há presença de lesões nos órgãos-alvo; a saber, hipertrofia do ventrículo esquerdo, acidente vascular encefálico, nefropatia e retinopatia, caracterizando risco cardiovascular muito alto.

O quadro clínico apresentado pela paciente A.P. é também de elevação crítica da pressão arterial, com progressiva lesão cerebral e risco de morte, o que define uma emergência hipertensiva. Como tal, deve ser prontamente reconhecida e diagnosticada por determinar alta

morbidade e mortalidade (classe I, nível de evidência A)⁷. A administração de agentes anti-hipertensivos por via parenteral é mandatória e, na paciente, optou-se pela utilização de nitroprussiato de sódio, um vasodilatador arteriolar e venular, já que no Brasil não temos disponíveis muitas das opções preferenciais em outros países (labetalol, nicardipina, esmolol e enalapril). Chama a atenção o fato de a paciente ignorar ser diabética e ter hipertensão arterial conhecida há poucos anos (não sabia quantificar), apresentando como primeira manifestação da

doença uma emergência. A ausência de qualquer tratamento medicamentoso ou de mudança no estilo de vida com tantos fatores de risco associados podem explicar essa apresentação inicial inusitada.

Os primeiros sintomas de AVE no caso em questão se deram por volta das 11h, o que é comumente observado na literatura. Em um trabalho recente⁸, que incluiu 85.868 pacientes do *Stroke Group of Hesse*, os autores demonstraram que um AVE apresenta um padrão diurno de variação, com pico nas primeiras horas da manhã, entre 8h e 11h, o que pode ser explicado fisiopatologicamente por uma série de fatores endógenos e exógenos que incluem a variação rítmica da PA, o tônus vascular, a função plaquetária, a viscosidade sanguínea, a fibrinólise, a atividade vasomotora cerebral, a concentração de hormônios e de fatores de coagulação, a atividade física após o despertar e, por fim, a postura ereta.

Os sintomas neurológicos foram facilmente associados ao diagnóstico de AVE, interpretado como isquêmico no serviço de origem, o que se deveu provavelmente ao fato de que esse tipo tem uma maior prevalência na população, respondendo por 85% a 90% de todos os casos. Ressalte-se que AVE é um grave problema de saúde pública e a segunda causa de morte em todo mundo. Nos Estados Unidos, ocorrem aproximadamente 700 mil novos casos de AVE ao ano, sendo 67 mil do tipo hemorrágico⁹. No Brasil, o panorama não é diferente: as doenças cardiovasculares responderam por 285.543 óbitos, sendo AVE a principal etiologia (31,8%)¹⁰. Do ponto de vista semiológico, sabe-se que a apresentação clínica *per se* é suficiente para o diagnóstico diferencial. A presença de cefaléia, náuseas e vômitos, além das manifestações neurológicas, poderia sugerir AVE-H, mas apenas os exames de imagem poderiam confirmar essa hipótese diagnóstica.

A tomografia computadorizada escolhida neste caso foi necessária e suficiente para identificar a hemorragia cerebral, sua localização e tamanho.

A rotina laboratorial empregada foi aquela preconizada pelas Diretrizes Americanas⁹ e incluiu hemograma com-

FIGURA 2

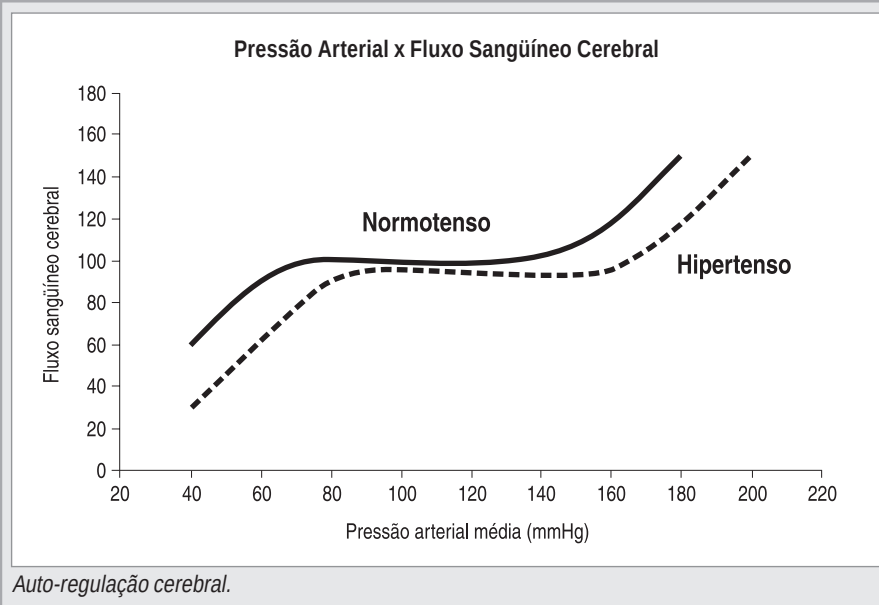
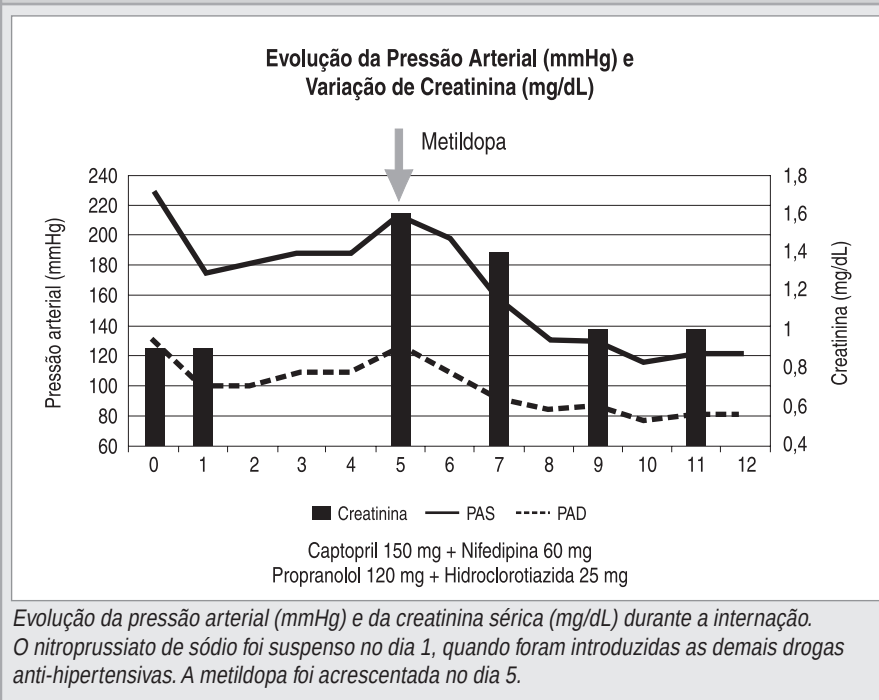


FIGURA 3



pleto, eletrólitos, dosagens de uréia e creatinina, glicemia, eletrocardiograma, radiografia de tórax e provas de coagulação.

O nível ótimo de pressão arterial a ser obtido deveria ser baseado em fato-

res individuais, como hipertensão crônica, pressão intracraniana, idade, etiologia provável da hemorragia e intervalo decorrido desde o início dos sintomas. Teoricamente, a persistência do aumento pressórico incrementa o risco de san-



gramento contínuo por ruptura de pequenos vasos arteriais nas primeiras horas. Por outro lado, o controle abrupto da PA pode diminuir a pressão de perfusão cerebral e, assim, piorar a injúria cerebral, induzindo isquemia no tecido edematoso periemorrágico⁹.

No paciente normotenso os mecanismos de vasodilatação e vasoconstricção podem manter o fluxo sanguíneo cerebral constante em uma larga faixa de pressão arterial média, que varia entre 50 mmHg até 150 mmHg. Ultrapassados esses limites pode haver hipo ou hiperperfusão cerebral. Em pacientes hipertensos, a curva de auto-regulação encontra-se desviada para a direita, portanto valores de PA alvo a serem atingidos com o tratamento devem ser superiores àqueles considerados normais (figura 2).

No entanto, há controvérsias na literatura¹¹, e até o presente momento as evidências são insuficientes para o estabelecimento de metas seguras e uniformes de redução da PA na fase aguda do AVE-H¹². Segundo as diretrizes americanas⁹ devemos tomar a seguinte conduta, de acordo com os níveis pressóricos iniciais (Classe IIb, nível de evidência C):

- PAS > 200 mmHg ou PAM > 150 mmHg → considerar diminuição agressiva da PA com drogas IV e monitorização contínua cada 5 min.

- PAS > 180 mmHg ou PAM > 130 mmHg, com evidência ou suspeita de aumento da pressão intracraniana (PIC) → considerar monitorização da PIC e redução da PA com drogas IV, de forma intermitente ou contínua. Manter pressão de perfusão cerebral > 60 a 80 mmHg.
- PAS > 180 mmHg ou PAM > 130 mmHg, sem evidência ou suspeita de aumento da PIC → considerar modesta redução da PA (PAM de 110 mmHg ou meta pressórica de 160/90 mmHg), com drogas IV de forma intermitente ou contínua. Reexame do paciente cada 15 minutos.

Os valores pressóricos obtidos entre a admissão e o dia 07/05 foram aparentemente adequados à situação da paciente A.P., no entanto ocorreu um “rebote” da PA no dia seguinte, o que pode ser explicado pela quebra da auto-regulação cerebral, com hipoperfusão, redução do estímulo dos barorreceptores e conseqüente aumento da atividade simpática. A introdução nesse momento da alfametildopa, um agonista alfa de ação central, proporcionou o controle da hiperatividade simpática e *re-setting* dos barorreceptores.

Observando as tabelas 1 e 2, bem como a figura 3, verificamos que houve concomitância do fenômeno de rebote da PA com elevações do potássio, da uréia e da creatinina séricas, pois o mesmo mecanismo acima explicitado aplica-se ao território renal, que apresentou redução da perfusão, com insuficiência renal pré-renal. Com o *re-setting*, a perfusão renal foi restabelecida e os valores séricos de potássio e das escórias nitrogenadas normalizaram-se. Esse fenômeno é relativamente comum em pacientes com níveis pressóricos muito elevados e que são reduzidos de maneira rápida no período de internação hospitalar, constituindo-se em motivo freqüente de consulta aos nefrologistas.

Em resumo, trata-se de uma paciente portadora de Síndrome Metabólica, internada por AVE hemorrágico manifesto nas primeiras horas da manhã, que apresentou boa evolução clínica a despeito de quebra da auto-regulação cerebral e renal durante o tratamento. A superposição de fatores de risco cardiovasculares e de lesões em órgãos-alvo a tornam suscetível a complicações graves, com risco de morte, a menos que intervenção dietética e no estilo de vida, além de tratamento farmacológico sejam eficientemente levados a termo.

Referências bibliográficas

1. BRANDÃO, AP; BRANDÃO, AA; NOGUEIRA, AR; SUPPLY, H; GUIMARÃES, JI; OLIVEIRA, JEP. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Hipertensão**, v. 7, n. 4, p. 123–159, 2004.
2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of *Diabetes mellitus* and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Acessado em setembro de 2008.
3. Executive Summary of the Third Report of the Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001. *Follow up report. **Diabetes Care**, v. 26, p. 3160–3167, 2003.
4. ALBERTI, KGMM; ZIMMET P; SHAW, J; IDF EPIDEMIOLOGY TASK FORCE CONSENSUS GROUP. The Metabolic Syndrome – a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059–1062, 2005.
5. GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; DANIELS, S.R.; DONATO, K.A.; ECKEL, R.H.; FRANKLIN, B.A.; GORDON, D.J.; KRAUSS, R.M.; SAVAGE, P.J.; SMITH, S.C. JR; SPERTUS, J.A.; COSTA, F.; AMERICAN HEART ASSOCIATION; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. AHA/NHLBI SCIENTIFIC STATEMENT. Diagnosis and Management of Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005.
6. SAAD, M.J.A.; ZANELLA, M.T.; FERREIRA, S.R.G. Síndrome metabólica, ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, p. 161–162, 2006.
7. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 89, n. 3, p. E24–E79, 2007.
8. FOERCH, C.; KORF, H.W.; STEINMETZ, H.; SITZER, M., FOR THE ARBEITSGRUPPE SCHLAGANFALL HESSEN (ASH). Abrupt shift of the pattern of diurnal variation in stroke onset with daylight saving time transitions. **Circulation**, v. 118, n. 3, p. 284–290, 2008.
9. BRODERICK, J.; CONNOLLY, S.; FELDMANN, E.; HANLEY, D.; KASE, C.; KRIEGER, D.; MAYBERG, M.; MORGENSTERN, L.; OGILVY, C.S.; VESPA, P.; ZUCARELLO, M.; AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN STROKE ASSOCIATION STROKE COUNCIL; AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN STROKE ASSOCIATION HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH COUNCIL; QUALITY OF CARE AND OUTCOMES IN RESEARCH INTERDISCIPLINARY WORKING GROUP. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. **Circulation**, v. 116, n. 16, p. E391–E413, 2007. Disponível em <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116>.
10. RODRIGUES, C.I.S.; RODRIGUES, C.; D’AVILA, R. Efeitos dos agentes anti-hipertensivos na prevenção do acidente vascular encefálico. **Hipertensão**, v. 10, n. 3, p. 107–111, 2007.
11. KOCK, S.; ROMANO, J.G.; FORTEZA, A.M.; OTERO, C.M.; RABINSTEIN, A.A. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. **Neurocritical Care**, v. 8, n. 3, p. 316–321, 2008.
12. BHALLA, A.; HARGROVES, D. Does early medical intervention have a role in the management of intracerebral haemorrhage? **Int. J. Clin. Practice**, v. 6, n. 4, p. 633–641, 2008. Acessado em setembro de 2008. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext>.



EPIDEMIOLOGIA

Qualidade de vida e hipertensão arterial

Health-related quality of life and hypertension

Autores:

Daisson José Trevisol

Programa de Pós-graduação em Medicina
Cardiologia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Universidade do Sul de Santa Catarina

Leila Beltrami Moreira

Sandra Costa Fuchs*

Serviço de Cardiologia, Centro de Pesquisas
Cardiolab-Hipertensão e Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Palavras-chave: hipertensão arterial, qualidade de vida,
SF-36, WHOQOL, MINICHAL.

Key words: quality of life, SF-36, WHOQOL, MINICHAL.

Resumo

Os objetivos do tratamento de doenças crônicas são alívio dos sintomas, diminuição de morbi-mortalidade e propiciar anos de vida com qualidade. Contudo, qualidade de vida é um conceito subjetivo que depende da percepção e das preferências individuais. A qualidade de vida pode ser avaliada por instrumentos genéricos, que são utilizados e validados para avaliar a qualidade de vida de forma geral em todas as situações, e por instrumentos específicos para uma determinada população. Nesta revisão, abordam-se aspectos da qualidade de vida relacionados à saúde, especificamente à hipertensão arterial sistêmica, apresentando as características dos principais instrumentos de medida e resultados publicados. Apesar da variabilidade de resultados, os artigos comparando mais detalhadamente pacientes hipertensos com pacientes sem hipertensão sugerem que os primeiros apresentam pior qualidade de vida, pelo menos no componente de funcionamento físico.

*Endereço para correspondência:

Centro de Pesquisa – Cardiolab
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
90035-903 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 2101-7621
E-mail: scfuchs@terra.com.br

Financiado por CNPq, FAPERGS, FIPE-HCPA.
Recebido em 24/09/2008. Aceito em 24/10/2008.

Abstract

The goals of treatment of chronic diseases are to relieve symptoms, to prevent morbid and fatal events, and to provide years of life with quality. Health-related quality of life is an abstract conception that includes the subject perception and can be measured through generic or specific validated questionnaires. In this review we present the main instruments used in the evaluation of health-related quality of life and present some results published in the literature. There is a wide variability between studies, but most suggest that hypertensive subjects have worse quality of life than non-hypertensive individuals.

Introdução

Os objetivos do tratamento de doenças crônicas são alívio dos sintomas e prevenção de complicações que levam a limitações físicas, psicológicas e sociais, ou mesmo à morte. Imagina-se, com isto, não só contribuir para redução de mortalidade, mas propiciar anos de vida com qualidade. Contudo, qualidade de vida é um conceito subjetivo que depende da percepção e das preferências individuais. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) pode ser definida como o valor atribuído à duração da vida quando modificada pela percepção das limitações físicas, psicológicas, funções sociais e oportunidades que implicam a relação harmoniosa dos vários fatores do cotidiano do ser humano, tais como estilo de vida, saúde física, saúde mental, longevidade, satisfação no trabalho, relações familiares, disposição, produtividade, dignidade e até mesmo espiritualidade¹. Outra definição para QVRS é “o valor atribuído à vida, ponderado pelas deteriorações funcionais, as percepções e condições sociais que são induzidas pela doença, agravos, tratamento e a organização política e econômica do sistema”².

Doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Contribuem com 30% das mortes em todo o mundo e 10% dos anos de vida saudável perdidos³. Hipertensão é um fator de risco cardiovascular de alta prevalência em praticamente todos os países⁴. A incidência estimada de novos casos de hipertensão em Porto Alegre foi de 39/1.000 pessoas-ano e elevou-se para 59/1.000 pessoas-ano entre pré-hipertensos, indicando que aproximadamente 60% deles tornam-se hipertensos em dez anos⁵.

O risco associado à hipertensão arterial justifica intervenção terapêutica, mesmo na ausência de sintomas. O diagnóstico



de hipertensão, o tratamento e o controle da hipertensão previnem complicações que diminuem a qualidade de vida do indivíduo. Por outro lado, o rótulo da doença e o tratamento acarretam mudanças no estilo de vida que também afetam a qualidade de vida.

Qualidade de vida e hipertensão

Qualidade de vida pode ser aferida por instrumentos genéricos, utilizados e validados para avaliar a qualidade de vida de forma geral, em todas as situações. Os instrumentos específicos avaliam no contexto de uma condição específica. De um modo geral, os questionários que avaliam qualidade de vida seguem uma estrutura de perguntas similares, levando em conta vários domínios específicos de avaliação física, mental e social. Permitem avaliar um determinado ponto no tempo ou a mudança que poderá acontecer a partir de uma intervenção, ou mesmo mudança de atitude.

Esses questionários podem ser aplicados através de entrevistas face a face ou respostas por telefone, muitos são auto-aplicáveis e, eventualmente, podem ser respondidos por informante quando não é possível obter respostas do entrevistado. Essa última situação dificulta avaliação da qualidade de vida, que se baseia na autopercepção do indivíduo em relação a sua saúde⁶. Dentre os mais utilizados estão o *The World Health Organization Quality of Life Assessment* (WHOQOL) e o SF-36[®] *Health Survey* ou a versão reduzida chamada SF-12[®]⁷.

O SF-36 é um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, multidimensional, formado por 36 itens, agregados em dois componentes e cada um subdividido em escalas. O Componente Físico (PCS; *Physical Component Summary*) engloba capacidade funcional, limitações físicas, dor e estado geral de saúde, e o Componente Mental (MCS; *Mental Component Summary*) refere-se a saúde mental, limitações emocionais, funcionamento social e vitalidade⁸. O escore final, padronizado de 0 a 100, varia do pior estado geral de saúde ao melhor estado de saúde⁹. Esse instrumento foi adaptado e validado para o português em estudo aplicado em pacientes portadores de artrite reumatóide¹⁰.

O instrumento *The World Health Organization Quality of Life Assessment* (WHOQOL), desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, é composto por 100 itens e considera o conceito de qualidade de vida subjetivo, multidimensional, incluindo facetas positivas, como mobilidade, desempenho de papel e contentamento, e negativas, como fadiga, dor, dependência de medicação e sentimentos negativos⁷.

A abordagem proposta pelo WHOQOL apresenta seis domínios: psicológico, físico, nível de independência, relações sociais, ambiente, espiritualidade/religião/crenças pessoais. Cada domínio é composto por vários subdomínios que são avaliados por quatro questões. Assim, o instrumento é composto por 24 subdomínios específicos e um domínio geral que inclui questões de avaliação global de qualidade de vida. A versão em português foi traduzida e validada por pesquisadores da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul¹¹ para avaliar qualidade de vida em uma perspectiva transcultural.

Entre os instrumentos específicos, destaca-se o *Cuestionario de Calidad de Vida em Hipertensión Arterial – CHAL*, validado¹³ para avaliar qualidade de vida de hipertensos. O CHAL é um instrumento espanhol composto por 55 itens agrupados em duas dimensões: Estado Mental, constituída por 36 itens, e Manifestações Somáticas, constituída por 19 itens, com um marco temporal de referência de 15 dias. A forma reduzida deste instrumento chamada MINICHAL foi traduzida, adaptada e validada para o português e contém 16 questões de múltipla escolha organizadas em Estado Mental (dez questões), Manifestações Somáticas (seis questões), e uma questão para verificar como o paciente avalia que a hipertensão e o seu tratamento têm influenciado na sua qualidade de vida¹⁴.

A interpretação dos resultados dos questionários depende dos escores categorizados como pior ou melhor qualidade de vida. Estudo avaliando a qualidade de vida em 8.303 americanos identificou que indivíduos com hipertensão apresentavam risco de 73% de ter saúde pobre ou razoável *versus* indivíduos sem hipertensão. Ter hipertensão e estar ciente associou-se a menor qualidade de vida, assim como o uso de medicamentos anti-hipertensivos apresentou relação direta com o número de dias não-saudáveis. A perda da capacidade física e mental acarreta prejuízos diversos e igualmente relevantes para uma população que está envelhecendo¹⁵.

Em pacientes hipertensos, menor qualidade de vida é detectada pelos componentes físico e mental dos instrumentos de avaliação. A redução no componente físico é comparável à de outras doenças crônicas, sendo sobrepujada por aquela detectada em pacientes com depressão, ansiedade ou problemas emocionais¹⁶.

Métodos

Realizou-se uma revisão sistemática nas bases de dados Medline e LILACS, com o objetivo de identificar publicações que abordassem a qualidade de vida de indivíduos hipertensos mensurada pelo SF-36, SF-12, WHOQOL e MINICHAL. As estratégias de busca estão descritas a seguir, bem como os resultados obtidos (quadro 1).

A partir dessa revisão, selecionaram-se alguns artigos para exemplificar as dificuldades de agregar dados e formar um conjunto de evidências que justifiquem a avaliação de qualidade de vida em portadores de hipertensão arterial sistêmica.

QUADRO 1

BASES DE DADOS REVISADAS E DESCRITORES UTILIZADOS NA BUSCA

Palavras-chave	Medline	BIREME
Quality of life AND hypertension	3.181	3.621
Quality of life AND hypertension AND SF-36	156	180
Quality of life AND hypertension AND WHOQOL	5	5
Quality of life AND hypertension AND CHAL OR MINICHAL	3	4



TABELA 1

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM QUALIDADE DE VIDA ASSOCIADA A HIPERTENSÃO ARTERIAL

Local e origem	Amostragem	Características dos participantes	Métodos utilizados na avaliação de QoL e detecção de hipertensão (HAS)	Resultados sobre associação de QoL com HAS	Ref.
Pacientes selecionados por farmacêuticos comunitários em Quebec, Canadá	Amostra: não-probabilística, N = 112 pacientes com hipertensão	Idade: 18–80 anos 80% com pressão controlada	QoL: SF-36 e SF-12 HAS: não-descrito	Coefficiente de correlação intra-classe (ICC) entre SF-36 e SF-12 quanto aos componentes – Físico: ICC 0,88 Mental: ICC 0,92	17
Ambulatório público de especialidades de Presidente Prudente, SP	Amostra de conveniência N = 100 pacientes hipertensos	Idade: 40–85 anos 69% mulheres	QoL: SF-36 HAS diagnosticada	Não houve diferença significativa entre os grupos tratados segundo diferentes esquemas anti-hipertensivos	18
População civil adulta e não-institucionalizada, representativa dos EUA	Amostra selecionada no <i>Medical Expenditure Panel Survey Household Component</i> N = 36.697	Idade: 18–80 anos	QoL: SF-12 Auto-relato: hipertensão	Fatores de risco cardiovascular tiveram impacto negativo na QoL, maior no componente físico do que no mental	19
Indivíduos adultos, com hipertensão ou não, de Rio Hortega, Espanha	Amostra de voluntários de um ensaio clínico N = 466	Idade: 15–82 anos 19,2% com pressão controlada	QoL: SF-36 HAS: referida, para avaliar a elegibilidade, e aferida no estudo	Saber ser hipertenso está associado a pior qualidade de vida nos domínios: estado geral de saúde, capacidade física, vitalidade e saúde mental	20
Indivíduos sob atenção médica, com e sem hipertensão, da China	Amostra aleatória de 18 hospitais de 8 cidades N = 9.703	Idade: 35–96 anos 46,5% hipertensos	QoL: SF-36 HAS referida (diagnóstico médico prévio)	Menores escores de qualidade de vida em todos os domínios pacientes hipertensos	21
Pacientes hipertensos de unidade básica de saúde da família, Fortaleza, Ceará	Amostra não-probabilística N = 113	Idade: 25–65 anos	QoL: SF-36 HAS diagnosticada há mais de 1 ano	Pior qualidade de vida relacionada ao domínio estado geral de saúde em hipertensos graves vs. hipertensos leves e moderados	22
Pacientes hipertensos de centros de saúde de diferentes regiões da Turquia	Amostra não-probabilística N = 938		QoL: SF-36 Hipertensos diagnosticados de acordo com critérios do VI Joint	Escores de QoL marcadamente entre normotensos vs. hipertensos	23
Amostra populacional de indivíduos que responderam ao questionário postal Uppsala, Suécia	N = 5.404 pessoas	Idade: 21–84 anos 9,3% HAS	QoL: SF-36 HAS auto-referida	Pessoas hipertensas apresentaram pior QoL do que o restante da população	24
Pacientes em tratamento anti-hipertensivo, hospitalizados no Hospital Universitário da UFMS de Campo Grande, MS	N = 83		QoL: SF-36 HAS: não-descrito	Pacientes hipertensos avaliaram pior domínios Estado Geral de Saúde e Capacidade Funcional, após 1 ano de tratamento	25
População não-institucionalizada, representativa da Espanha	N = 3.368	60 anos, 68% com HAS 84,9% tratados 30,3% controlados	QoL: SF-36 HAS: aferida (6 vezes), classificada através do critério $\geq 140 \times 90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo	Não houve associação de hipertensão, tratamento anti-hipertensivo e hipertensão controlada com QoL	26
População de Atlanta, representativa dos EUA	N = 8.303	30% com HAS	QoL: SF-36 HAS aferida	Ser hipertenso está relacionado a maior risco de ≥ 14 dias não-saudáveis em 30 dias	15
Pacientes hipertensos com acidente vascular cerebral e pacientes apenas com hipertensão, de 3 hospitais de Gaza Strip, Palestina	Pacientes hospitalizados N = 336		QoL: WHOQOL		27
Pacientes hipertensos, atendidos nos centros hospitalares e de atenção primária da Espanha	Pacientes que deveriam iniciar ou modificar tratamento anti-hipertensivo, N = 736	Idade: > 17 anos	QoL: MINICHAL, aferida nas consultas anteriores ao estudo		28

TABELA 2

ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA AFERIDA PELO SF-36 COMPARANDO CONDIÇÕES CRÔNICAS (MÉDIA $\pm$ DP)³⁰

	Saúde geral	Funcionamento físico	Limitações físicas	Dor física	Saúde Mental	Limitações emocionais	Funcionamento social	Vitalidade
Artrose do joelho, quadril ou mãos N = 165	54,6 $\pm$ 20,5	58,0 $\pm$ 27,6 [§]	46,4 $\pm$ 43,5 [§]	51,0 $\pm$ 24,2 [§]	66,1 $\pm$ 19,3	70,2 $\pm$ 42,1	68,5 $\pm$ 26,4 ^{§§}	53,0 $\pm$ 19,3 [§]
Hipertensão N = 307	63,1 $\pm$ 18,1	74,3 $\pm$ 25,7 [#]	61,6 $\pm$ 44,0	70,2 $\pm$ 25,5	70,4 $\pm$ 19,3	73,9 $\pm$ 40,0	76,5 $\pm$ 24,7	59,0 $\pm$ 21,0
Enxaqueca N = 134	64,4 $\pm$ 21,8	82,9 $\pm$ 21,7	55,5 $\pm$ 43,3	58,0 $\pm$ 23,9 [§]	67,0 $\pm$ 18,9	72,5 $\pm$ 40,7	66,6 $\pm$ 26,8 [§]	52,6 $\pm$ 20,9 [§]

§ Valor de $p < 0,001$ e §§ Valor de $p < 0,01$ em relação a pacientes sem artrose# Valor de $p < 0,01$ em relação a pacientes sem hipertensão§ Valor de $p < 0,001$ em relação a pacientes sem enxaqueca

Resultados

Observa-se, na tabela 1, que há variedade nos métodos utilizados para detectar hipertensão e, freqüentemente, não são apresentados os detalhes necessários para caracterizar sua adequação. Além disso, a apresentação de resultados de qualidade de vida em diferentes formatos dificulta a comparação entre estudos e populações.

A tabela 2 descreve a comparação de resultados de um estudo transversal realizado em 4.112 pacientes adultos, atendidos em 20 centros de saúde, na Alemanha, utilizando o SF-36. Destaca-se que os escores médios dos pacientes hipertensos situaram-se entre aqueles dos pacientes com artrose e enxaqueca, para funcionamento físico e estado de saúde geral, e foram superiores àqueles de pacientes com artrose e enxaqueca para os demais componentes. Contudo, comparando-se pacientes com e sem hipertensão os escores médios diferiram significativamente apenas para funcionamento físico.

A tabela 3 mostra que os pacientes hipertensos apresentam menores escores de qualidade de vida, em todos os componentes, do que indivíduos oriundos de uma população geral, na qual a prevalência de doenças crônicas é consideravelmente inferior àquela detectada em ambulatorios gerais.

Conclusões

O significado preciso do escore de qualidade de vida só pode ser avaliado através de comparações entre grupos de doenças ou populações, visto que o escore, por si só, é um tanto quanto “abstrato”. Ter um escore de 70,0 pontos no componente físico do SF-12 é, obviamente, melhor do que ter 60,0. Contudo, o significado preciso dessa diferença não pode ser avaliado sem análises adicionais de custo-benefício ou custo-utilidade ou utilizando metodologia qualitativa.

TABELA 3

COMPARAÇÃO DO ESCORE SF-36 E SUMÁRIOS DOS ESCORES DE PACIENTES DE UM AMBULATÓRIO GERAL E INDIVÍDUOS DA POPULAÇÃO ALEMÃ⁴¹

Funcionamento físico		< 0,001
Pacientes	76,2 $\pm$ 25,0	
População	85,8 $\pm$ 20,4	
Limitações físicas		< 0,001
Pacientes	61,7 $\pm$ 41,9	
População	82,8 $\pm$ 32,4	
Dor		< 0,001
Pacientes	62,7 $\pm$ 28,8	
População	67,7 $\pm$ 25,9	
Saúde geral		< 0,001
Pacientes	59,7 $\pm$ 19,1	
População	66,5 $\pm$ 18,2	
Vitalidade		< 0,001
Pacientes	52,9 $\pm$ 20,0	
População	60,3 $\pm$ 17,8	
Funcionamento social		< 0,001
Pacientes	76,3 $\pm$ 24,5	
População	86,8 $\pm$ 19,6	
Funcionamento emocional		< 0,001
Pacientes	71,1 $\pm$ 40,2	
População	89,4 $\pm$ 26,5	
Saúde mental		< 0,001
Pacientes	66,8 $\pm$ 19,4	
População	72,6 $\pm$ 16,6	
Sumário do componente físico		< 0,001
Pacientes	45,2 $\pm$ 11,1	
População	48,5 $\pm$ 9,3	
Sumário do componente mental		< 0,001
Pacientes	46,9 $\pm$ 11,8	
População	51,0 $\pm$ 8,7	



Os portadores de condições crônicas apresentam menor qualidade de vida do que indivíduos provenientes de uma população geral, sugerindo que o rótulo da doença pode repercutir sobre a percepção geral de saúde.

Apesar da variabilidade de resultados, os artigos comparando mais detalhadamente pacientes hipertensos com pacientes sem hipertensão sugerem que os primeiros apresentam pior qualidade de vida, pelo menos no componente de funcionamento físico.

Referências bibliográficas

1. WILLIAMS, G.H. Assessing patients' wellness: new perspectives on quality of life and compliance. *Am. J. Hypertens.*, v.11, n.11, p.186S–191S, 1998.
2. MINAYO, M.C.S.; HARTZ, Z.M.A.; BUSS, P.M. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciência e Saúde Coletiva*, v.5, n.1, p.7–18, 2000.
3. ANDERSON, G.F.; CHU, E. Expanding priorities – confronting chronic disease in countries with low income. *N. Engl. J. Med.*, v. 356, p. 209–211, 2007.
4. KEARNEY, P.M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; WHELTON, P.K.; HE, J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.*, v. 22, p. 11–19, 2004.
5. MOREIRA, L.B.; FUCHS, S.C.; WIEHE, M.; GUS, M.; MORAES, R.S.; FUCHS, F.D. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. *J. Hum. Hypert.*, v.22, p. 48–50, 2008.
6. GUYATT, G.H.; FEENEY, D.H.; PATRICK, D.L. Measuring health-related quality of life. *Ann. Int. Med.*, v.118, n.8, p. 622–229, 1993.
7. GONÇALVES, C.D.C.; 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, p. 973–978, 2007.
8. THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.*, v. 41, p. 1403–1410, 1995.
9. WARE JR, J.E.; KOSINSKI, M.; TURNER-BOWKER, D.M.; GANDEK, B. **How to score version 2 of the SF-12® Health Survey (with a Supplement Documenting Version 1)**. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated, 2004.
10. FAYERS, P.M.; MACHIN, D. Quality of life. Assessment, analysis and interpretation. Chichester: John Wiley, 2000.
11. CICONELLI, R.M. **Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36- item Short-Form Health Survey (SF-36)”**. [Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1997.
12. FLECK M.P.A.; LEAL, O.F.; LOUZADA, S.; XAVIER, M.; CHACHAMOVICH, E.; VIEIRA, G.; DOS SANTOS, S.; PINZON, V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 21, n.1, p.19–28, 1999.
13. BADIA, X.; ROCA-CUSACHS, A.; DALFÓ, A.; GASCÓN, G.; ABELLÁN, J.; LAHOZ, R.; VARELA, C.; VELASCO, O. Validation of the short form of the Spanish Hypertension Quality of Life Questionnaire (MINICHAL). *Clin. Ther.*, v.24, n.12, p. 2137–2154, 2002.
14. SCHULZ, R.B.; ROSSIGNOLI, P.; CORRER, C.J.; LLIMÓS, F.F.; DE TONI, P.M. Validação do Mini-Questionário de Qualidade de Vida em Hipertensão Arterial (MINICHAL) para o Português (Brasil). *Arq. Bras. Cardiol.*, v.90, n.2, p. 139–144, 2008.
15. HAYES, D.K.; DENNY, C.H.; KEENAN, N.L.; CROFT, J.B.; GREENLUND, K.J. Health-related quality of life and hypertension status, awareness, treatment, and control: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004. *J. Hypertens.*, v. 26, n. 4, p. 641–647, 2008.
16. COOK, E.L.; HARMAN, J.S. A comparison of health-related quality of life for individuals with mental health disorders and common chronic medical conditions. *Public Health Rep.*, v. 123, n.1, p. 45–51, 2008.
17. COTÊ, I.; GREGOIRE, J.P.; MOISAN, J.; CHABOT, I. Quality of life in hypertension: the SF-12 compared to the SF-36. *Can. J. Clin. Pharmacol.*, v. 11, p. e232–238, 2004.
18. CAVALCANTE, M.A.; BOMBIG, M.T.N.; LUNA FILHO, B.; CARVALHO, A.C.C.; DE PAOLA, A.A.V.; PÓVOA, R. Qualidade de vida de pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 89, n. 4, p. 245–250, 2007.
19. SULLIVAN, P.W.; GHUSHCHYAN, V.; WYATT, H.R.; HILL, J.O. The medical cost of cardiometabolic risk factor clusters in the United States. *Obesity*, v. 15, n. 2, p. 511–521, 2007.
20. MENA-MARTIN, F.J.; MARTIN-ESCUADERO, J.C.; SIMAL-BLANCO, F.; CARRETERO-ARES, J.L.; ARZUA-MOURONTE, D.; HERREROS-FERNANDEZ, V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Horta study. *J. Hypertens.*, v. 21, n.7, p.1283–1289, 2003.
21. LI, W.; LIU, L.; PUENTE, J.G.; LI, Y.; JIANG, X.; JIN, S.; MA, H.; KONG, L.; MA, L.; HE, X.; MA, S.; CHEN, C. Hypertension and health-related quality of life: an epidemiological study in patients attending hospital clinics in China. *J. Hypertens.*, v. 23, n. 9, p. 1667–1676, 2005.
22. BRITO, D.M.S.; ARAÚJO, T.L.; GALVÃO, M.T.G.; MOREIRA, T.M.M.; LOPES, M.V.O. Qualidade de vida e percepção da doença entre portadores de hipertensão arterial. *Cad. Saúde Pública*, v. 24, n. 4, p. 933–940, 2008.
23. AYDEMIR, O.; OZDEMIR, C.; KOROGLU, E. The impact of co-morbid conditions on the SF-36: A primary-care-based study among hypertensives. *Arch. Med. Res.*, v. 36, n. 2, p. 136–141, 2005.
24. BARDAGE, C.; ISACSON, D.G.L. Hypertension and health-related quality of life: an epidemiological study in Sweden. *J. Clin. Epidemiol.*, v. 54, p. 172–181, 2001.
25. DOS REIS, M.G.; GLASHAN, R.Q. Adultos hipertensos hospitalizados: percepção de gravidade da doença e de qualidade de vida. *Rev. Latino-am. Enfermagem*, v. 9, n. 3, p.51–57, 2001.
26. BANEGAS, J.R.; GUALLAR-CASTILLÓN, P.; RODRÍGUEZ-ARTEALEJO, F.; GRACIANI, A.; LÓPEZ-GARCÍA, E.; RUILOPE, L.M. Association between awareness, treatment, and control of hypertension, and quality of life among older adults in Spain. *Am. J. Hypertens.* v. 19, n. 7, p. 686–693, 2006.
27. ROBBINS, M.A.; ELIAS, M.F.; CROOG, S.H.; COLTON, T. Unmedicated blood pressure levels and quality of life in elderly hypertensive women. *Psychosom. Med.*, v. 56, n. 3, p. 251–259, 1994.
28. BAUNE, B.T.; ALJEESH, Y. The association of psychological stress and health related quality of life among patients with stroke and hypertension in Gaza Strip. *Ann. Gen. Psychiatry*, v. 19, p. 5–6, 2006.
29. ROCA-CUSACHS, A.; BADIA, X.; DALFÓ, A.; GASCÓN, G.; ABELLÁN, J.; LAHOZ, R.; VARELA, C.; VELASCO, O. Relationship between clinical and therapeutic variables and health-related quality of life in patients with hypertension. MINICHAL Study. *Med. Clin. (Barc.)*, v. 121, n. 1, p. 12–17, 2003.
30. WANG, H.M.; BEYER, M.; GENSICHEN, J.; GERLACH, F.M. Health-related quality of life among general practice patients with differing chronic diseases in Germany: Cross sectional survey. *BMC Public Health*, v. 8, p. 246, 2008.
31. WENSING, M.; VINGERHOETS, E.; GROL, R. Functional status, health problems, age and comorbidity in primary care patients. *Qual. Life Res.* v. 10, n. 2, p. 141–148, 2001.



NUTRIÇÃO

Síndrome metabólica: existe uma dieta que seja o “remédio”?

Metabolic syndrome: there is a diet that is the “medicine”?

Autora:

Adriana Lúcia van-Erven Ávila

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo,
Pós-Graduada em Nutrição Hospitalar em Cardiologia
pelo Instituto do Coração HCFMUSP,
Especialista em Nutrição em Cardiologia pela
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo,
Pós-Graduada em Distúrbios Metabólicos e Risco
Cardiovascular pelo Centro de Extensão
Universitária (CEU), Pós-Graduada em
Administração Hospitalar pelo Núcleo de
Capacitação e Desenvolvimento (NCD) HCFMUSP,
Nutricionista Encarregada da Seção de Assistência
Nutricional a Pacientes Externos do Serviço de
Nutrição e Dietética do Instituto do Coração,
HC-FMUSP.

Palavras-chave: síndrome metabólica, alimentação saudável, mudança de estilo de vida, dieta do Mediterrâneo, dieta DASH.

Key words: metabolic syndrome, healthy food, change of lifestyle, Mediterranean diet, DASH diet.

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco II –
andar AB – sala 163 – Cerqueira Cesar
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5323
e-mail: nutadriana@incor.usp.br

Financiado pela Fundação Zerbini.
Recebido em 21/08/2008. Aceito em 19/09/2008.

Resumo

A Síndrome Metabólica (SM), uma associação de distúrbios metabólicos e hipertensão arterial, incorpora ainda obesidade, hiperglicemia e dislipidemia, resultando em risco elevado para doenças cardiovasculares.

Uma alimentação ocidental tem sido adversamente associada com a incidência de SM, ao passo que a adoção de um padrão alimentar como o encontrado nas dietas do Mediterrâneo e DASH, junto à reeducação alimentar, leva à sua prevenção ou ao seu controle.

A prevenção ou o tratamento da SM incluem a mudança de estilo de vida, com alimentação balanceada, prática constante de exercício físico, controle do estresse, abandono do tabagismo e do etilismo.

Para que se consigam bons resultados é importante que a equipe de saúde fale a mesma linguagem, no sentido de estimular uma prática alimentar saudável, para que intervenções efetivas sejam tomadas e que esses resultados positivos perdurem por mais tempo.

Abstract

The metabolic syndrome (MS), involving metabolic disorders and hypertension, also incorporates the obesity, hyperglycemia and dyslipidemia, reflecting a high risk for coronary artery disease.

A Western diet has been adversely associated with the incidence of MS, while the adoption of a standard food like that found the Mediterranean and the DASH diets, with changes in the way to eat, leading to its prevention or its control. The prevention or treatment of MS includes a change in lifestyle, with balanced nutrition, constant practice of physical exercise, stress control, smoking cessation and alcoholism. In order to get good results is important that the health team speak the same language to stimulate the ingestion of a healthy food, so that effective measures are taken and that these positive results continue any longer.

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM), uma associação entre distúrbios metabólicos e hipertensão arterial, não é uma doença nova. A definição de SM, dada por entidades conceituadas como American Heart Association/National Heart, Lung and



Blood Institute and the International Diabetes Federation, incorpora obesidade central, hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia (hipertrigliceridemia e HDL-colesterol baixo)¹, afetando aproximadamente 25% da população norte-americana².

A SM relaciona-se, portanto, a um elevado risco para doença arterial coronária³.

O consumo de um padrão de dieta ocidental tem sido adversamente associado com a incidência de SM, ao passo que quando se adota o consumo de frutas, hortaliças, grãos integrais, nozes, carnes e laticínios magros há um fator protetor⁴.

O tratamento da SM deve focar a correção de cada um dos seus componentes, porém inicialmente deve haver a mudança do estilo de vida⁵.

Uma das terapias de primeira escolha para o tratamento não-farmacológico da SM inclui a adoção de um plano alimentar saudável que conduza à redução ponderal, em consonância com a prática regular de atividade física e com o gerenciamento do estresse^{5,6}.

Os objetivos do tratamento dietético são:

- promover peso adequado;
- contribuir na diminuição e estabilização dos níveis pressóricos e nas concentrações séricas de colesterol, triglicérides e glicose;
- promover a redução ou atenuação das complicações cardiovasculares;
- contribuir na melhora da evolução clínica e na qualidade de vida^{7,8}.

Para a avaliação e acompanhamento do estado nutricional temos usado, em nosso meio, o índice de massa corpórea (IMC) (OMS, 1997); e para a determinação do risco cardiovascular, a circunferência da cintura. Também é necessária a verificação do perfil metabólico do paciente, bem como de seus hábitos alimentares habituais. De posse desses dados então começa a abordagem nutricional, em que a dieta deverá ser individualizada, ajustada aos hábitos alimentares e ao estilo de vida do paciente. Recomenda-se a restrição diária de 500 a 1.000 calorias, em face do consumo alimentar referido pelo paciente. Não se recomenda a orientação de dieta hipocalórica cujo valor calórico total (VCT) da dieta seja inferior a 800 calorias, por não ser efetiva no controle ponderal e não fornecer os macro e micronutrientes necessários. Na nossa prática clínica não adotamos dietas hipocalóricas inferiores a 1.200 calorias/dia. Com o controle calórico se objetiva o controle ponderal, e quando ocorre a redução de 5% a 10% do peso corporal já se observa melhora nos parâmetros de pressão arterial bem como nos bioquímicos⁶.

As recomendações nutricionais são⁶:

- carboidratos: 50% a 60% do VCT;
- proteínas: 15% do VCT;
- gorduras: 25% a 35% do VCT;
- ácidos graxos saturados < 10% do VCT, porém até 7% se o LDL-C > 100 mg/dL;
- ácidos graxos poliinsaturados: até 10% do VCT;
- ácidos graxos monoinsaturados: até 20% do VCT;

- colesterol até 300 mg/dia, porém até 200 mg/dia se o LDL-C > 100 mg/dL;
- fibras: 20 – 30 gramas/dia sendo 25% (6 gramas) de fibra solúvel.

No que se refere ao controle do consumo do sódio, para que se estabilize um dos componentes da SM, que é a hipertensão arterial, há que se adotar uma dieta com consumo moderado desse mineral. Para tanto há que se evitar o consumo de produtos industrializados ricos em sódio (enlatados, conservas, frios, embutidos, queijos salgados, sopas, molhos e temperos prontos, salgadinhos em geral). O uso de sal deve ser de até 6 gramas/dia, com redução gradativa, sem a utilização de saleiro à mesa. A leitura do rótulo dos produtos alimentícios se faz obrigatória para que se veja o teor de sódio, e essa prática deverá ser ensinada e estimulada em relação a todos os pacientes^{6,9–11}.

Em linhas gerais se recomenda a redução no consumo de ácidos graxos saturados, de gordura *trans*¹², de açúcares e doces^{10,13}, a inclusão, na alimentação diária, de hortaliças, frutas, leguminosas, cereais integrais, carnes e laticínios magros. Nesse particular se estimula a oferta adequada dos minerais cálcio, potássio e magnésio^{4,14}.

Dentro de toda essa concepção de prática alimentar saudável podemos notar a presença dos preceitos que regem as dietas do Mediterrâneo¹⁵ e a DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)^{16,17}, não se focando em um nutriente específico, mas sim no conjunto de nutrientes, para que efetivamente se instale um processo de reeducação alimentar⁶.

Azadbakht *et al.* determinaram os efeitos do plano alimentar da dieta DASH nos riscos metabólicos em 116 pacientes com síndrome metabólica. Três tipos de dietas foram prescritas por seis meses: uma dieta controle, uma dieta para redução ponderal enfatizando escolhas alimentares saudáveis, e a dieta DASH com calorias reduzidas, com aumento do consumo de frutas, hortaliças, laticínios magros e grãos integrais e pobre em gordura total, saturada, colesterol, com o sódio restrito a 2.400 mg/dia. Comparando com a dieta controle, o seguimento da DASH resultou no aumento de HDL-colesterol (7 e 10 mg/dL); redução do triglicérides (-18 e -14 mg/dL), da pressão arterial sistólica (-12 e -11 mmHg) e da diastólica (-6 e -7 mmHg), do peso (-16 e -14 kg), da glicemia de jejum (-15 e -8 mg/dL)¹⁸.

Devido à complexidade que envolve a síndrome metabólica, as repercussões negativas quando esta não é tratada, nos faz crer que precisamos de intervenções eficazes e permanentes nas mudanças dos hábitos alimentares dos pacientes. Dentro desse raciocínio, necessitamos fazer a educação nutricional, componente indispensável na prevenção e no tratamento da síndrome metabólica¹⁹.

Para que se atinja essa meta, podemos lançar mão de folhetos educativos, da realização de oficinas de nutrição, da prática do registro com posterior análise do diário alimentar, da proposição de alternativas culinárias¹⁹.

O grande desafio de todos aqueles que cuidam dos pacientes com síndrome metabólica é a manutenção do peso adequado estabilizado a longo prazo²⁰.



Referências bibliográficas

1. HANEFELD, M.; SCHAPER, F.; CERIELLO, A. History and definition(s) of metabolic syndrome. **Internist**, v. 48, n. 2, p. 117–125, 2007.
2. WEST, B.; LUKE, A.; DURAZO-ARVIZU, R.A.; CAO, G.; SHOHAM, D.; KRAMER, H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 51, n. 5, p. 741–747, 2008.
3. HOANG, K.C.; GHANDEHARI, H.; LOPEZ, V.A.; BARBOZA, M.G.; WONG, N.D. Global coronary heart disease risk assessment of U.S. persons with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 31, n. 7, p. 1405–1409, 2008.
4. LUTSEY, P.L.; STEFFEN, L.M.; STEVENS, J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 754–761, 2008.
5. STONE, N.J.; SCHMELTZ, L.R. Metabolic syndrome management. **Expert Opin. Pharmacother.**, v. 8, n. 13, p. 2059–2075, 2007.
6. [SBC] Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 84, supl. 1, p. 3–28, 2005.
7. Ávila, A.L.V. Abordagem do nutricionista. In: Lopes, H.F (Ed). **Síndrome metabólica: uma abordagem multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 8.2, p. 151.
8. AMBROSETTI, M.; MARIANI, P. Metabolic syndrome and related dietary intervention among patients with coronary and peripheral arterial disease attending cardiovascular rehabilitation programs. **Monaldi Arch. Chest Dis.**, v. 68, n. 4, p. 227–230, 2007.
9. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev. Soc. Bras. Hipertens.**, v. 9, n. 4, 2006.
10. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services: Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans. 5th ed. Home and garden bulletin nº 232. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture, 2000.
11. SACKS, F.M.; SVETKEY, L.P.; VOLLMER, W.M.; APPEL, L.J.; BRAY, G.A.; HARSCHA, D.; OBARZANEK, E.; CONLIN, P.R.; MILLER III, E.R.; SIMONS-MORTON, D.G.; KARANJA, N.; LIN, P.H.; FOR THE DASH-SODIUM COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 1, p. 3–10, 2001.
12. HOOPER, L.; SUMMERBELL, C.D.; HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, R.L.; CAPPS, N.E.; SMITH, G.D.; RIEMERSMA, R.A.; EBRAHIM, S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systemic review. **BMJ**, v. 322, p. 757–763, 2001.
13. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung, and Blood Institute and North American Association for the Study of Obesity. The practical guide-identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH publication nº 00-4084; 2000.
14. SINGH, R.B.; DUBNOV, G.; NIAZ, M.A.; GHOSH, S.; SINGH, R.; RASTOGI, S.S.; MANOR, O.; PELLA, D.; BERRY, E.M. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomized single-blind trial. **Lancet**, v. 360, n. 9344, p. 1455–1461, 2002.
15. DE LONGERIL, M.; SALEN, P.; MARTIN, J.L.; MONJAUD, I.; DELAYE, J.; MAMELLE, N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study. **Circulation**, v. 99, p. 779–785, 1999.
16. CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO JR, J.L.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T.; ROCCELLA, E.J.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, 2003.
17. LIE, D. DASH diet improves insulin sensitivity as well as hypertension. **Diabetes Care**, v. 27, p. 340–347, 2004.
18. AZADBAKHT, L.; MIRMIRAN, P.; ESMALLZADEH, A.; AZIZI, T.; AZIZI, F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 28, n. 12, p. 2823–2831, 2005.
19. SANTOS, C.R.B.; PORTELLA, E.S.; ÁVILA, S.S.; SOARES, E.A. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. **Rev. Nutr.**, v. 19, n. 3, p. 389–401, 2006.
20. LLOYD-JONES, D.M.; LIU, K.; COLANGELO, L.A.; YAN, L.L.; KLEIN, L.; LORIA, C.M.; LEWIS, C.E.; SAVAGE, P. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. **Circulation**, v. 115, n. 8, p. 1004–1011, 2007.



ARTIGO COMENTADO

Bloqueio do receptor da angiotensina II versus inibição da enzima de conversão no diabetes tipo 2 e nefropatia

Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy

Autores:

Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group.
N Engl J Med, 2004; 351(19):1952–1961

Comentários:

Osvaldo Kohlmann Junior

Professor Associado de Nefrologia,
Hospital do Rim e Hipertensão,
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP
São Paulo, SP

Palavras-chave: receptor da angiotensina, inibição da enzima de conversão, diabetes tipo 2, nefropatia.

Key words: angiotensin-receptor, converting-enzyme inhibition, type 2 diabetes, nephropathy.

Endereço para correspondência:

Universidade Federal de São Paulo – Departamento de Medicina – Disciplina de Nefrologia
Rua Botucatu, 740 – 2º andar – Vila Clementino
04023-900 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5574-6300 / Fax: (11) 5573-9652
E-mail: kohlmann@nefro.epm.br

Recebido em 19/09/2008. Aceito em 14/10/2008.

Resumo

Em estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego com duração de 5 anos foram avaliados, em 250 pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia incipiente, os efeitos do tratamento com o bloqueador de receptor da angiotensina II, telmisartana, comparado com o inibidor da enzima de conversão da angiotensina, enalapril, sobre a progressão da doença renal, através da medida anual da taxa de filtração glomerular (depuração plasmática do iohexol). Como desfecho primário considerou-se a variação da filtração glomerular no período de 5 anos. Como desfechos renais secundários avaliou-se o efeito dos dois tratamentos sobre a variação anual da taxa de filtração glomerular; sobre a excreção urinária de albumina e os níveis séricos de creatinina. Avaliaram-se ainda como desfechos secundários a incidência de eventos adversos, a descontinuação prematura por eventos adversos, anormalidades laboratoriais e a incidência de eventos cardiovasculares nos dois grupos de estudo durante os 5 anos de seguimento.

A taxa de filtração glomerular no período de 5 anos reduziu-se em 14,9 ml/min/1,73 m² no grupo enalapril e 17,9 ml/min/1,73 m² nos pacientes tratados com a telmisartana, não sendo esta diferença estatisticamente significativa. Também não foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos de tratamento nos desfechos renais secundários, bem como nos demais desfechos secundários deste estudo.

Concluiu-se que a telmisartana proporciona nefroproteção semelhante (não inferior) àquela proporcionada pelo enalapril em pacientes diabéticos do tipo 2 com nefropatia incipiente.

Abstract

Background: Few studies have directly compared the renoprotective effects of angiotensin II-receptor blockers and angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors in persons with type 2 diabetes.

Methods: In this prospective, multicenter, double-blind, five-year study, we randomly assigned 250 subjects with type 2



diabetes and early nephropathy to receive either the angiotensin II-receptor blocker telmisartan (80 mg daily, in 120 subjects) or the ACE inhibitor enalapril (20 mg daily, in 130 subjects). The primary endpoint was the change in the glomerular filtration rate (determined by measuring the plasma clearance of iothexol) between the baseline value and the last available value during the five-year treatment period. Secondary endpoints included the annual changes in the glomerular filtration rate, serum creatinine level, urinary albumin excretion, and blood pressure; the rates of end-stage renal disease and cardiovascular events; and the rate of death from all causes.

Results: After five years, the change in the glomerular filtration rate was -17.9 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area, where the minus sign denotes a decrement, with telmisartan (in 103 subjects), as compared with -14.9 ml per minute per 1.73 m² with enalapril (in 113 subjects), for a treatment difference of -3.0 ml per minute per 1.73 m² (95 percent confidence interval, -7.6 to 1.6 ml per minute per 1.73 m²). The lower boundary of the confidence interval, in favor of enalapril, was greater than the predefined margin of -10.0 ml per minute per 1.73 m², indicating that telmisartan was not inferior to enalapril. The effects of the two agents on the secondary endpoints were not significantly different after five years.

Conclusions: Telmisartan is not inferior to enalapril in providing long-term renoprotection in persons with type 2 diabetes. These findings do not necessarily apply to persons with more advanced nephropathy, but they support the clinical equivalence of angiotensin II-receptor blockers and ACE inhibitors in persons with conditions that place them at high risk for cardiovascular events.

Há vários anos se reconhece a importância do sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da nefropatia diabética, desde os seus estádios iniciais até a fase terminal na qual o paciente passa a necessitar de terapia de substituição renal como a diálise e o transplante renal.

O papel central que a angiotensina II desempenha na lesão renal diabética foi inicialmente descrito nos pacientes com diabetes tipo 1 no final da década de 70 e início dos anos 80 e posteriormente reconfirmado nos pacientes com diabetes melito tipo 2.

Desde essa época começaram a surgir estudos, inicialmente de curta duração e posteriormente estudos de longa duração e de desfechos renais definitivos, que apontavam para a necessidade de se bloquear o sistema renina-angiotensina visando principalmente a redução da velocidade de progressão da doença renal diabética para a fase mais avançada. Mais recentemente estudos também avaliam a prevenção do aparecimento da nefropatia diabética com o bloqueio do sistema renina-angiotensina.

Os estudos iniciais que apontaram a grande importância do SRA na fisiopatologia desta enfermidade foram realizados com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECA), especialmente nos pacientes com diabetes melito tipo 1.

Com o desenvolvimento dos bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina II a partir da década de 90, esses fármacos também começaram a ser testados nessa enfermidade e os resultados de diferentes estudos indicam que também são medicamentos com alta capacidade de proteção renal, sendo que a maior parte dos estudos foi realizada em pacientes com diabetes melito tipo 2, inclusive estudos de longo de prazo de desfechos renais definitivos (estudos RENAAL e IDNT).

A alta capacidade de nefroproteção tanto dos inibidores da ECA quanto dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina foi avaliada e demonstrada de forma comparativa com os demais fármacos anti-hipertensivos que não bloqueiam o sistema renina-angiotensina, de tal sorte que se pode afirmar com segurança que os bloqueadores do SRA são superiores aos demais fármacos anti-hipertensivos no que tange à proteção renal.

Entretanto, são escassos os estudos que comparam a capacidade de nefroproteção entre as duas classes de bloqueadores do SRA, isto é, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina. Além disso, os poucos estudos disponíveis são de curta duração e avaliaram comparativamente apenas o efeito dessas duas classes de medicamentos sobre a excreção urinária de proteínas.

Mais recentemente, em 2004, Barnett AH *et al.* publicaram no *New England Journal of Medicine* os resultados do estudo DETAIL (*Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril*), que teve como objetivo comparar, em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia incipiente (microalbuminúricos mas com taxa de filtração glomerular normal), os efeitos do bloqueador do receptor da angiotensina II, telmisartana, e do inibidor da enzima de conversão da angiotensina, enalapril, sobre a taxa de redução anual da filtração glomerular durante um período de seguimento de 5 anos.

Foi um estudo prospectivo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, conduzido em 39 centros de pesquisa de países da região nordeste da Europa no qual duzentos e cinquenta pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos estágio 1 e 2 e com nefropatia incipiente, de ambos os sexos e com idade média ao redor de 60 anos que após um período mínimo de 3 meses de pré-tratamento com um inibidor da ECA, foram randomizados para tratamento ou com telmisartana 40 mg (n = 120 pacientes) ou com enalapril 10 mg (n = 130 pacientes) durante as 4 primeiras semanas do estudo, sendo a dose dos medicamentos titulada obrigatoriamente para o dobro, isto é, telmisartana 80 mg/dia e enalapril 20 mg/dia após esse período e mantida nesse patamar durante os 5 anos de seguimento. Outros medicamentos anti-hipertensivos, com exceção de IECA ou BRA, podiam ser acrescentados ao regime terapêutico sempre que necessário para manter a pressão arterial controlada (< 160/90 mmHg). Os medicamentos para tratamento do diabetes eram de livre escolha do médico clínico que acompanhava cada paciente.

A pressão arterial dos pacientes foi determinada ao final do período de seleção, 2 semanas após a randomização e no final do 1º, 2º, 3º, 6º, 9º e 12º mês de tratamento e a partir deste momento a cada 6 meses até o final do seguimento de 5 anos ou até o tratamento ser descontinuado. Nestas visitas a



pressão arterial do paciente era determinada entre 23 a 26 horas após a ingestão do medicamento, isto é, no período de vale da ação da medicação. Foram determinados anualmente os valores da taxa de filtração glomerular (através da medida da taxa de depuração plasmática do iohexol, uma metodologia de alta acurácia para a filtração glomerular), da creatinina plasmática e da taxa de excreção urinária de albumina. Foram ainda computadas as incidências de doença renal terminal, isto é, a necessidade de diálise ou transplante renal indicando progressão da nefropatia para fases mais avançadas; a incidência de eventos cardiovasculares e de mortalidade geral.

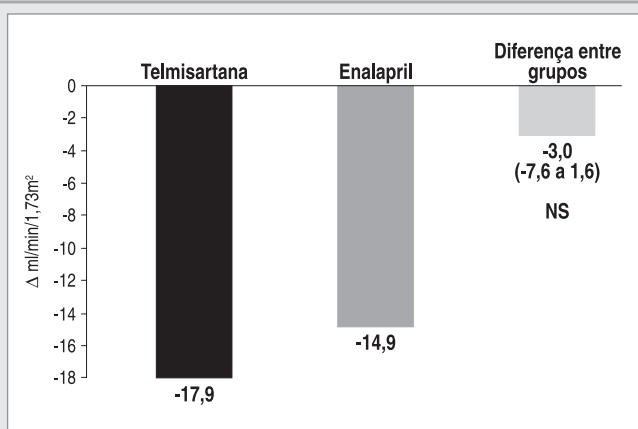
O desfecho primário desse estudo avaliou de forma comparativa a redução da taxa de filtração glomerular (depuração plasmática do iohexol) no espaço de 5 anos entre os grupos. Como desfechos secundários, foram avaliados os efeitos dos 2 regimes terapêuticos sobre a redução anual da taxa de filtração glomerular, sobre a taxa de excreção urinária de albumina, sobre os valores séricos da creatinina, da pressão arterial e sobre a taxa de ocorrência de eventos clínicos (cardiovasculares, doença renal terminal e mortalidade geral), de eventos adversos e anormalidades laboratoriais. As análises estatísticas empregadas e o poder da amostra visavam demonstrar a não-inferioridade da telmisartana em comparação com o enalapril na capacidade de retardar a progressão da nefropatia diabética, ou seja, de promover nefroproteção em pacientes diabéticos tipo 2.

As características demográficas e clínico-laboratoriais basais dos dois grupos eram comparáveis entre si: faixa etária ao redor dos 60 anos, predomínio de pacientes do gênero masculino (cerca de 73%), do grupo étnico branco (ao redor de 98%), com obesidade grau 1 (IMC entre 30 e 31 kg/m²), pressão arterial sistólica entre 152 a 153 mmHg e diastólica entre 85 e 86 mmHg, tempo de diabetes ao redor de 8 anos e de hipertensão arterial entre 5,5 a 8 anos e histórico de doença cardiovascular em cerca de 50% da população. Cerca de 20% dos pacientes eram fumantes e entre 72% a 75% apresentavam consumo moderado de bebidas alcoólicas. A taxa de filtração glomerular era normal nos dois grupos de estudo e situada entre 91 e 94 ml/min/1,73 m², a creatinina plasmática estava ao redor de 1,0 mg/dL e a taxa de excreção urinária de albumina, situada entre 46 a 60 mg/min, sendo que 82% dos pacientes apresentavam microalbuminúria e, ao redor de 18%, macroproteinúria. O controle do diabetes melito era razoável, com valores médios da hemoglobina glicosilada entre 8,3 e 8,4% e o perfil lipídico indicava a presença de hipertrigliceridemia (entre 202 e 210 mg/dL), hipercolesterolemia (222 a 224 mg/dL), com aumento da fração LDL (136 a 137 mg/dL) e com valores normais do HDL-colesterol (ao redor de 48 mg/dL). Os níveis do ácido úrico no plasma eram normais e ao redor de 5,2 mg/dL. É importante ressaltar que entre 77% a 85% dos pacientes deste estudo já faziam uso de um inibidor da ECA por pelo menos 3 meses.

Trata-se portanto de uma população diabética tipo 2, com obesidade grau 1, com controle apenas regular do diabetes melito, com dislipidemia mista, hipertensão arterial predominantemente sistólica e com nefropatia diabética incipiente (filtração glomerular normal e microalbuminúria) e que já vinha sendo tratada previamente com um inibidor da ECA.

O desfecho primário deste estudo foi positivo e nos mostrou, como pode ser observado na figura 1, que durante os 5 anos de seguimento ocorreu uma diminuição de 17,9 ml/min/1,73m² na média da taxa da filtração glomerular dos pacientes tratados com a telmisartana e de 14,9 ml/min/1,73m² nos pacientes tratados com enalapril, sendo a diferença de 3,0 ml/min/1,73m² entre os dois grupos não-significativa estatisticamente.

FIGURA 1



Desfecho primário. Taxa de redução da filtração glomerular (ml/min/1,73 m²) no período de 5 anos.

Barnett AH et al. NEJM, 2004; 351: 1952-1961.

Este resultado nos permite concluir que a telmisartana não se mostrou inferior ao enalapril no que tange à preservação da filtração glomerular e que, portanto, é igualmente nefroprotetora.

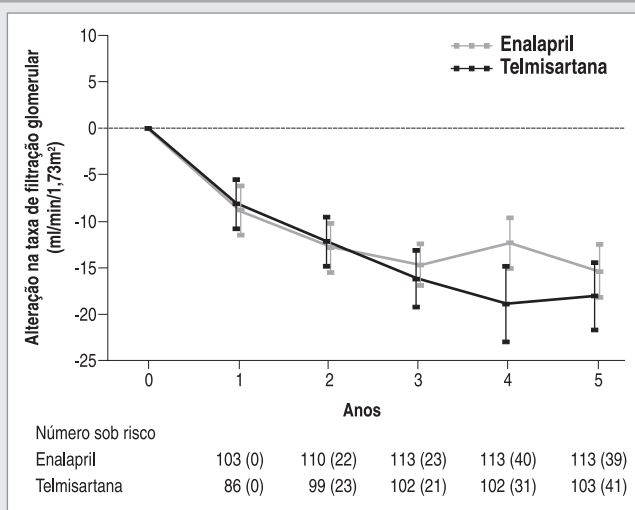
Esta afirmação é corroborada quando se analisam os desfechos renais secundários deste estudo, isto é, o impacto de cada tratamento sobre a redução anual da taxa de filtração glomerular (figura 2), sobre a excreção urinária de albumina (tabela 1) e sobre os níveis séricos da creatinina (tabela 1).

Como pode ser visto na figura 2, a curva de redução da taxa de filtração glomerular no período estudado foi superponível para os dois tratamentos, com redução da filtração glomerular um pouco mais intensa nos dois primeiros anos de tratamento, estabilizando-se em patamares semelhantes a partir do terceiro ano de tratamento, não havendo diferença estatisticamente significativa no comportamento desse parâmetro da função renal nos dois tipos de tratamento.

O mesmo comportamento se observa para os outros dois parâmetros empregados para avaliar a função renal dos pacientes neste estudo, isto é, a determinação dos níveis séricos da creatinina e a excreção urinária de albumina (ver tabela 1). Observa-se que nos 5 anos de seguimento houve um discreto e semelhante aumento dos níveis médios da creatinina plasmática nos dois grupos e que foi da ordem de 10% (0,1 mg/dL) em relação ao período basal. A taxa de excreção urinária de albumina não apresentou variações significativas nos dois grupos de estudos, uma vez que a relação entre a média da excreção urinária de albumina ao final do quinto ano de tratamento em



FIGURA 2



Desfecho secundário. Redução anual da taxa de filtração glomerular (depuração plasmática do iohexol).

Barnett AH et al. NEJM, 2004; 351: 1952–1961.

relação à média deste parâmetro no início do estudo se situou ao redor da unidade, não havendo também diferença do comportamento deste parâmetro quando se compara o tratamento com a telmisartana e com o enalapril.

É importante comentar que o fato de não ter ocorrido redução da excreção urinária de albumina com os dois tratamentos durante os 5 anos de acompanhamento dos pacientes provavelmente se deve ao uso prévio de inibidores da ECA por mais de 3 meses por praticamente todos os pacientes quando da seleção para o estudo, e portanto esses pacientes já se encontravam sob bloqueio do sistema renina-angiotensina, que continuou sendo igualmente bloqueado durante todo o segui-

mento ou pela telmisartana ou pelo enalapril. Mas ainda é importante ressaltar que como não se observaram aumentos da excreção urinária de albumina nos dois grupos podemos inferir que o grau de bloqueio do SRA proporcionado pela telmisartana foi semelhante àquele induzido pelo enalapril, uma vez que observações prévias da literatura indicam que o impacto sobre a excreção urinária de albumina pode variar de acordo com a intensidade do grau de bloqueio do SRA.

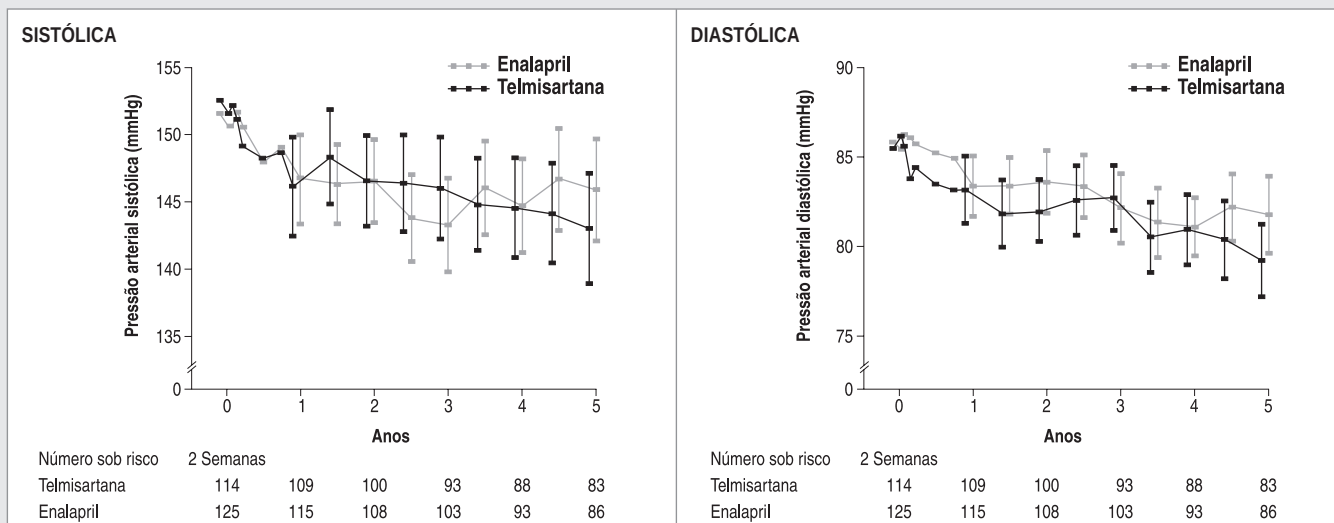
Portanto, a análise conjunta dos desfechos renais primário e secundários nos permite afirmar que a telmisartana proporcionou nefroproteção semelhante àquela associada ao uso de enalapril em pacientes diabéticos tipo 2 e com nefropatia incipiente.

Entre os demais desfechos secundários deste estudo, constata-se que a telmisartana e o enalapril foram igualmente eficazes no que concerne à redução da pressão arterial. Assim como pode ser observado na figura 3, os dois tratamentos proporcionaram reduções significativas e semelhantes tanto da pressão arterial sistólica quanto da diastólica, que foi um pouco mais intensa nos primeiros dois anos de seguimento, propiciando que os pacientes dos dois grupos de estudo alcançassem as metas de controle pressórico estabelecidas no protocolo de estudo.

Finalmente, em relação aos demais desfechos secundários deste estudo, tais como incidência de eventos cardiovasculares, aparecimento de eventos adversos e taxa de descontinuação prematura do estudo por evento adverso, também não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois esquemas terapêuticos (ver tabela 1), podendo desta maneira se afirmar que tanto a telmisartana quanto o enalapril foram bem tolerados pelos pacientes e proporcionaram proteção cardiovascular semelhante.

Portanto, os resultados do estudo DETAIL nos indicam que o uso crônico do bloqueador do receptor AT₁ da angioten-

FIGURA 3



Desfecho secundário. Pressão arterial

Barnett AH et al. NEJM, 2004; 351: 1952–1961.

TABELA 1

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

	Telmisartana	Enalapril	Diferença entre grupos
Alteração da creatinina	0,10	0,10	0 (-0,66 a 0,65) NS
Relação da albuminúria do 5º ano e do período basal	1,03	0,99	1,04 (0,71 a 1,51) NS
Eventos adversos	115 pacientes	130 pacientes	NS
Descontinuação prematura por AE	17% (20 pacientes)	23% (30 pacientes)	NS
Aumento da creatinina plasmática	2 casos	2 casos	NS
AVC	6 casos	6 casos	NS
IAM não-fatal	9 casos	6 casos	NS
Insuficiência Cardíaca	9 casos	7 casos	NS
Mortes	6 pacientes (3 por evento CV)	6 pacientes (2 por evento CV)	NS

sina II, a telmisartana em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia incipiente proporciona nefroproteção semelhante àquela descrita para os inibidores da enzima de conversão, como por exemplo o enalapril.

Vale a pena ressaltar que o estudo DETAIL foi o primeiro estudo de longo prazo a avaliar de forma comparativa a capacidade de proteção renal de um bloqueador do receptor da angiotensina II e de um inibidor da ECA. Anteriormente a este, apenas um estudo de curta duração havia avaliado de forma comparativa os efeitos de um BRA (losartana) e de um IECA (enalapril) em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia incipiente tendo demonstrado uma equivalência dos 2 bloqueadores do sistema renina-angiotensina na diminuição da excreção urinária de albumina destes pacientes.

Finalmente, os resultados do estudo DETAIL confirmam e reforçam as observações e os resultados de outros 3 grandes estudos de longo prazo com bloqueadores do receptor da angiotensina II em pacientes com nefropatia diabética, um deles na fase incipiente (estudo IRMA 2) e dois de desfechos renais definitivos (estudos RENAAL e IDNT), que comparam os efeitos de um bloqueador do receptor da angiotensina II a placebo (somado ao tratamento anti-hipertensivo convencional) ou a um bloqueador de canal de cálcio.

Desse modo pode-se hoje em dia afirmar que no tratamento do paciente com nefropatia diabética o bloqueador do receptor da angiotensina II ocupa lugar de destaque no regime terapêutico deste paciente devido à sua alta capacidade de proteção renal.

Referências recomendadas

1. BARNETT, A.H.; BAIN, S.C.; BOUTER, P.; KARLBERG, B.; MADSBAD, S.; JERVELL, J.; MUSTONEN, J.; FOR THE DIABETICS EXPOSED TO TELMISARTAN AND ENALAPRIL STUDY GROUP. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, v. 351, n. 19, p. 1952–1961.
2. BRENNER, B.M.; COOPER, M.E.; ZEEUW, D.; KEANE, W.F.; MITCH, W.E.; PARVING, H.H.; REMUZZI, G.; SNAPINN, S.M.; ZHANG, Z.; SHAHINFAR, S.; 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.
3. LEWIS, E.J.; HUNSICKER, L.G.; CLARKE, W.R.; BERL, T.; POHL, M.A.; LEWIS, J.B.; RITZ, E.; ATKINS, R.C.; ROHDE, R.; RAZ, I.; COLLABORATIVE STUDY GROUP. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, v. 345, n. 12, p. 851–860, 2001.
4. PARVING, H.H.; LEHNERT, H.; BRÖCHNER-MORTENSEN, J.; GOMIS, R.; ANDERSEN, S.; ARNER, P.; IRBESARTAN 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, n. 12, p. 870–878, 2001.
5. PALLA, R.; PANICHI, V.; FINATO, V.; PARRINI, M.; ANDREINI, B.; BIANCHI, A.M.; GIOVANNINI, L.; MIGLIORI, M.; BERTELLI, A.A. Effect of increasing doses of lisinopril on proteinuria of normotensive patients with IgA nephropathy and normal renal function. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, v. 14, n. 1, p. 35–43, 1994.



CONGRESSO

Aspectos práticos do manejo de pacientes hipertensos em diferentes circunstâncias clínicas

No decorrer da programação científica dos Encontros/2008 da Sociedade Européia de Hipertensão e da Sociedade Internacional de Hipertensão, realizados em Berlim, Alemanha, em junho de 2008, foram discutidos temas de indiscutível interesse para todos aqueles que de algum modo lidam com o controle e tratamento da hipertensão arterial.

Alguns dos tópicos então discutidos são focalizados a seguir de forma resumida.

Hipertensão sistólica como fator preditivo de complicações cardiovasculares

“Nós devemos focar somente a pressão arterial sistólica no diagnóstico e tratamento dos quadros hipertensivos, pelo menos em pacientes com mais de 50 anos”.

A partir dessa chamada-chave, o Dr. Peter Sever explicou que os dados epidemiológicos relacionados ao risco cardiovascular vêm demonstrando por muitas décadas que a pressão sistólica, particularmente em indivíduos com idade superior a 50 anos, constitui um fator preditivo de doença cardiovascular, em geral, e de doença arterial coronária e de AVC, em particular, sabidamente mais confiável do que as variações dos níveis de pressão diastólica.

Ou seja, segundo ele, hoje estão disponíveis resultados de grandes estudos clínicos demonstrando que a redução da pressão sistólica melhora consideravelmente a saúde cardiovascular:

- SHEP study,
- Syst-EUR,
- Sys-China,
- MRC trial, etc.

Os dados finais dos resultados desses trabalhos de pesquisa indicam que o tratamento efetivo da pressão sistólica é especialmente benéfico.

Importância da pressão diastólica

A hipertensão sistólica era tida em décadas passadas como uma consequência natural do processo de envelhecimento do sistema vascular.

Os raciocínios, porém, se inverteram e, atualmente, a hipertensão diastólica somente é valorizada como importante fator de risco cardiovascular nos pacientes situados entre a terceira e a quarta década de vida.

Constata-se que pacientes jovens com hipertensão diastólica vão acabar evoluindo também com hipertensão sistólica à medida que vão envelhecendo. Esse aspecto mostra-se mais relevante em jovens obesos. Entretanto, ainda não se dispõe de evidências de que o tratamento específico da hipertensão diastólica é útil.

“De qualquer modo”, salientou o Dr. Sever, “o tratamento da hipertensão diastólica isolada permanece como um assunto em debate em praticamente todo o mundo”.

Infelizmente, conforme o Dr. Sever complementou, a maioria dos agentes anti-hipertensivos disponíveis relaxa os vasos sanguíneos, agindo predominantemente sobre a resistência dos pequenos vasos. Desse modo, eles contribuem sobretudo para baixar a pressão diastólica, embora também levem à redução da pressão diastólica.

Compreende-se, portanto, que o fármaco a ser utilizado no tratamento da hipertensão, sobretudo em pacientes com mais de 50 anos, deve agir preferencialmente na pressão diastólica.



Hipertensão e sono: consequências de transtornos do sono na fisiologia respiratória

As desordens obstrutivas do sono são mais comuns em pacientes obesos e levam a graves repercussões se não forem adequadamente tratadas.

A apnéia obstrutiva do sono precisa ser especialmente considerada em hipertensos obesos que respondem de forma insatisfatória ao tratamento anti-hipertensivo.

Para compreender com maior profundidade tal assunto, o autor, Dr. Krzysztof Narkiewicz, do Departamento de Hipertensão e Diabetologia da Universidade de Gdansk, Polônia, ressalta que há o reconhecimento cada vez maior da expansão de transtornos do sono combinados com alterações respiratórias, levando a manifestações bem conhecidas:

- ronco,
- apnéia do sono,
- síndrome respiratória de Cheyne-Stokes,
- síndrome de hipoventilação durante o sono,
- apnéia obstrutiva do sono, etc.

Todas essas condições evoluem com características próximas, como:

- episódios recorrentes de cessação do fluxo respiratório, causada por colapso inspiratório durante o sono, com conseqüente diminuição da saturação de oxigênio.

Apnéia obstrutiva do sono

A prática mostra que as principais manifestações indicativas de apnéia obstrutiva do sono incluem:

- sonolência durante o dia,
- capacidade de concentração prejudicada,
- sono pouco confortável e sem capacidade de proporcionar descanso,
- noctúria,
- irritabilidade,
- mudanças de personalidade,
- diminuição da libido,
- aumento do risco de acidentes com veículos motorizados.

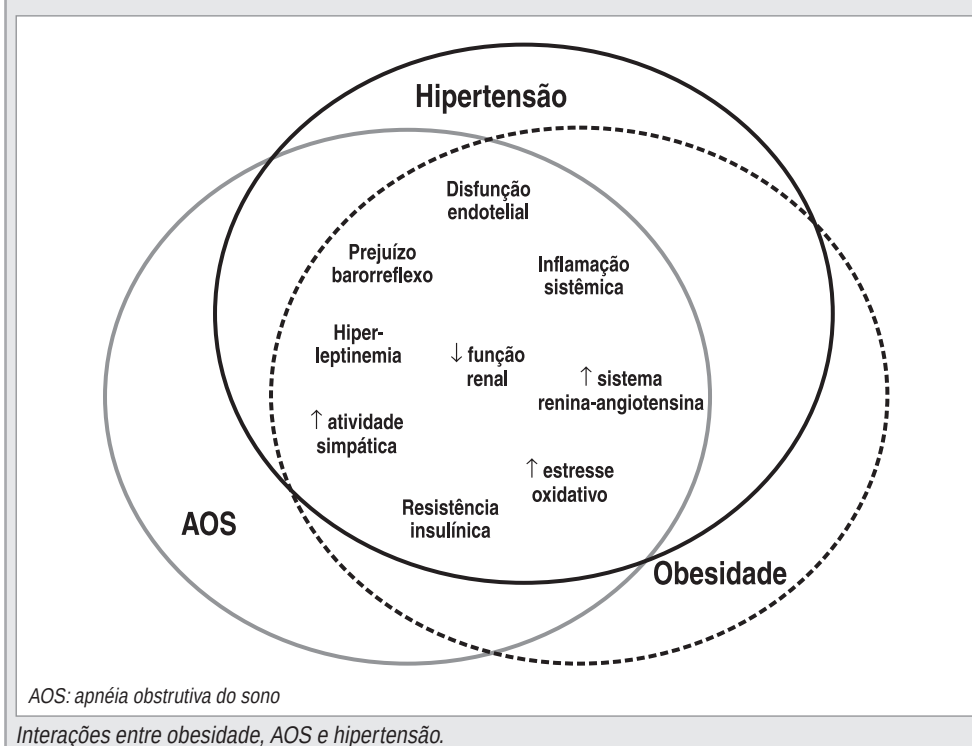
Diante de tais perspectivas, é recomendada a aplicação de questionários específicos:

- Escala de Sono de Epworth,
- Questionário de Berlim.

A polissonografia continua a representar o padrão-ouro nesse tipo de pesquisa, mas deve incluir monitoração com:

- saturação de oxigênio,
- frequência cardíaca,

FIGURA 1



- estagiamento do sono,
- eletroencefalografia,
- fluxo aéreo nasal,
- fluxo aéreo oral,
- tonicidade da musculatura da face determinada por eletromiografia,
- posição de dormir,
- movimentos de tórax e abdome, etc.

A gravidade da apnéia é determinada pelo índice de apnéia/hipopnéia (AHI).

- AHI de 5 a 15 indica apnéia leve;
- AHI de 15 a 30, apnéia moderada,
- AHI acima de 30, apnéia grave.

Dados do estudo *Wisconsin Sleep Cohort Study* revelam que cerca de 24% dos indivíduos de média idade e 9% da mulheres na mesma faixa etária apresentam distúrbios do sono/distúrbios respiratórios (AHI > 5/h).

Evidências associam apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial

Apnéia obstrutiva do sono, hipertensão e obesidade coexistem e interagem, participando de múltiplos mecanismos fisiopatológicos e das mesmas consequências clínicas:

- ativação simpática,
- alterações na variabilidade cardiovascular,
- ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona,
- resistência insulínica,
- estresse oxidante,
- disfunção endotelial,
- inflamação, etc.

A apnéia obstrutiva do sono aumenta a prevalência de lesões em órgãos-alvo, sobretudo em pacientes hipertensos.

Desse modo, o risco de complicações cardiovasculares mostra-se elevado em indivíduos com esse tipo de apnéia, independentemente de outros fatores de risco.

Além disso, pacientes com apnéia obstrutiva do sono evoluem com picos de mortalidade de morte súbita de origem cardíaca durante os períodos de sono, o que contrasta com dados da população geral.

Aqui vale ressaltar que, segundo o 7º Relatório do Comitê de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão, dos Estados Unidos, a apnéia obstrutiva do sono está relacionada entre as principais causas de hipertensão arterial.

Apnéia obstrutiva do sono: estratégias de tratamento

As estratégias para tratamento da apnéia obstrutiva do sono incluem várias medidas, como:

- alterações posturais durante o sono, evitando dormir de bruço,
- perda de peso,
- redução do uso de bebidas alcoólicas,
- evitar sedativos hipnóticos,
- procedimentos cirúrgicos de vias aéreas superiores, etc.

Entretanto, o método utilizado com maior frequência consiste no uso de pressão positiva contínua de fluxo aéreo durante a noite.

Essa forma de tratamento previne o colapso das vias aéreas durante os esforços inspiratórios.

Os resultados a longo prazo com essa modalidade de tratamento revelam melhora do controle dos níveis pressóricos, principalmente quando a PA é medida ao longo de 24 horas.

A terapêutica cirúrgica da obesidade também exerce importante repercussão sobre a apnéia obstrutiva do sono.

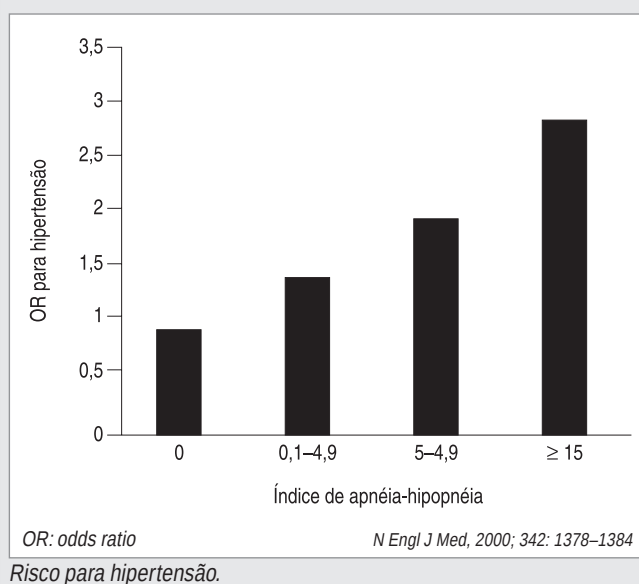
Recente trabalho de revisão de Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E *et al.* (JAMA, 2004, 292: 1724–1737) indica que a cirurgia bariátrica chegou a promover resolução completa dos distúrbios respiratórios do sono em cerca de 85% dos pacientes.

Conclusões principais

Observa-se o aparecimento de um número cada vez maior de evidências indicando uma relação causal entre apnéia obstrutiva do sono, obesidade e hipertensão.

Assim, essa forma de apnéia do sono deve ser especialmente considerada em obesos hipertensos que respondem de modo insatisfatório ao tratamento combinado de diferentes agentes anti-hipertensivos.

FIGURA 2

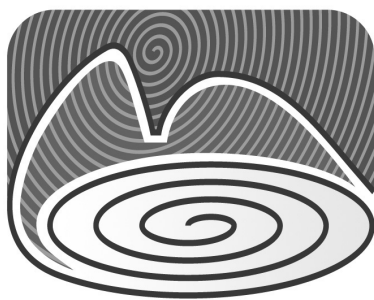




PESQUISA

Prêmio Qualidade Científica Professor Eduardo Moacyr Krieger

XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão



XVI Congresso Brasileiro de HIPERTENSÃO

7 a 9 de agosto de 2008
Rio de Janeiro, RJ

A produção científica brasileira no estudo da doença hipertensiva e de suas múltiplas repercussões clínicas tem crescido dentro de padrões geométricos, como atesta o número crescente de trabalhos inscritos nos eventos da SBH.

No XVI Congresso, por exemplo, foram apresentados cerca de 290 estudos, distribuídos pelas mais distintas áreas de pesquisa no âmbito da especialidade.

A qualidade e o nível técnico dos trabalhos discutidos refletem a alta capacidade dos participantes, com abordagens ricas em detalhes sofisticados e muitas vezes obtidos por meio de investigações e processos de elevada complexidade. Essa evolução certamente traduz o talento e o empenho dos nossos novos pesquisadores, mas também expressa de forma até exuberante a performance maior de docentes e de nossos centros de pesquisa em identificar e desenvolver mentes cada vez mais abertas para a importância da pesquisa como o berço efetivo do progresso científico no país.

Embora todos sejam merecedores de prêmios e elogios, a prática mostra que nos eventos há sempre espaço somente para um número limitado de candidatos classificados como ganhadores do reconhecimento oficial. No Congresso do Rio de Janeiro, foram estabelecidas áreas prioritárias para a designação de estudos com maior destaque:

- Fisiopatologia
- Farmacologia
- Clínica

ATENÇÃO: Os resumos foram transcritos dos originais enviados pelos respectivos autores, tendo sido respeitadas a redação, a ortografia e as condições de apresentação dos mesmos.



ÁREA: FISIOPATOLOGIA

POSTWEANING HIGH FAT DIET MAXIMISES STRUCTURAL CARDIAC ALTERATIONS IN ADULT OFFSPRING OF RATS FROM PROTEIN RESTRICTED MOTHERS

Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda; Fernando de Souza Cardoso-de-Lemos; Fernanda Ornellas P. Cruz; Vanessa Souza Mello; Bianca M. Gregório; Márcia B. Águila
UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

INTRODUCTION

Maternal protein restriction yields metabolic and structural alterations in target organs. Post-weaning diet may aggravate these impairments. This study aimed at evaluating the effects of post-weaning “cafeteria diet” upon cardiac morphological parameters in Wistar rats subjected to maternal protein restriction.

METHODS

Wistar female rats were divided into two groups: normal protein (NP-19% protein) and low protein (LP-5% protein). Both diets followed AIN93-G dietary allowances. At 21 days, pups were divided into 8 groups, according to the post-weaning diet (SC – standard chow or HF – high fat diet): a) male NP-SC; b) female NP-SC; c) male NP-HF; d) female NP-HF; e) male LP-SC; f) female LP-SC; g) male LP-HF e h) female LP-HF. Body mass and blood pressure (BP) were verified weekly until 6 mo-old, when euthanasia occurred. The heart was removed after perfusion and had its volume measured by Scherle’s method. For statistical analysis, ANOVA and post-hoc test of Tuckey were used ($p < 0.05$).

RESULTS

HF diet caused overweight in NP-HF groups (both genders) at day 77 ($p < 0.001$). At day 112, females LP-HF became heavier than LP-SC ($p < 0.05$), showing that environmental factors can maximize the drawbacks of maternal protein restriction. This effect was also perceived when BP was taken into account, where LP-HF animals from both genders showed the most expressive BP values at the end of the experiment ($p < 0.001$). As for cardiac alterations, maternal protein restriction and post-weaning HF diet provoked greater cross-sectional cardiomyocyte area in males ($p < 0.0001$). Likewise, the left ventricle from LP-SC and NP-HF animals (males and females) were thicker than NP-SC ($p < 0.0001$) and HF diet yielded a maximization of this finding in LP-HF groups ($p < 0.0001$). NP-HF animals from both genders showed higher amount of interstitial fibrosis then NP-SC ($p < 0.0005$). The same was observed when LP-HF was compared to LP-SC ($p < 0.0005$). Myocardial vascularization was smaller in LP-SC and LP-HF males than NP-SC ($p = 0.0001$), whereas NP-HF females showed a similar behavior ($p < 0.005$).

CONCLUSIONS

Both stimuli, maternal protein restriction and post-weaning high fat diet enhanced cardiac structural alterations. Therefore, our results ensure the paramount importance of intrauterine conditions as well as quality of post-weaning diet for the development of chronic diseases.

SUPPORT: CNPq, FAPERJ.





ÁREA: FARMACOLOGIA

ALTERAÇÕES DA CONTRAÇÃO VASCULAR EM RATOS OBESOS E O EFEITO DA METFORMINA: POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS

*Núbia Souza Lobato; Rita de Cássia Aleixo Tostes;
Maria Helena Catelli Carvalho; Zuleica Bruno Fortes
Instituto de Ciências Biomédicas - USP, São Paulo, SP, Brasil.*

INTRODUÇÃO

Resistência à insulina e alterações vasculares estão presentes na obesidade, contribuindo assim para a elevação do risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e hipertensão. Aumento da resposta vasoconstritora pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão. A metformina (MET), fármaco que melhora a sensibilidade à insulina, tem demonstrado efeito benéfico nas alterações vasculares de ratos com resistência à insulina e pode restaurar a resposta vasoconstritora.

OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi avaliar a resposta vasoconstritora na obesidade e o efeito do tratamento com MET sobre ela. MÉTODOS: Ratos Wistar neonatos receberam glutamato monossódico (MSG, 400mg/Kg,sc) e após 16 semanas foram tratados com MET (300mg/Kg) por 15 dias, quando foi realizada a caracterização da obesidade (Índice de Lee, acúmulo de gordura e perfil lipídico) e resistência à insulina. Curvas concentração-efeito ao cloreto de potássio (KCl) e à noradrenalina (NA) na presença ou ausência de inibidor da síntese de óxido nítrico (NO) (L-NAME), da ciclooxigenase (indometacina-INDO) e bloqueador de canais para K⁺ (TEA) foram realizadas no leito arteriolar mesentérico perfundido dos grupos experimentais.

RESULTADOS

O tratamento com MET normalizou a resposta à insulina, corrigiu a dislipidemia e reduziu a gordura abdominal nos ratos MSG. Os ratos MSG apresentaram aumento da resposta vasoconstritora à NA (77%), que não foi alterado pelo L-NAME ou TEA, mas foi revertido pela INDO. Esses resultados indicam que alterações na geração de prostanoídes pelo leito arteriolar mesentérico parecem contribuir para o aumento da resposta vasoconstritora em ratos MSG e que a via do NO, assim como a hiperpolarização de membrana, não contribuem para essa alteração. MET corrigiu o aumento da resposta à NA nos ratos MSG. L-NAME e TEA, mas não a INDO, revertem a correção pela MET, indicando participação de NO e hiperpolarização de membrana na correção promovida pela MET. A resposta vasoconstritora induzida pelo KCl foi de similar magnitude no leito arteriolar mesentérico dos grupos estudados, indicando não haver alterações no aparato contrátil das células do músculo liso vascular de ratos MSG.

CONCLUSÕES

O aumento de resposta à vasoconstritora em ratos MSG parece ocorrer devido à ativação da via da COX (prostaglandinas vasoconstritoras e anion superóxido) e não deve envolver NO e hiperpolarização de membrana. A correção pela MET nos ratos MSG pode indicar papel modular desse agente sobre a produção de NO e a hiperpolarização de membrana. Alterações da resposta do músculo liso não parecem estar envolvidas no aumento da resposta contrátil ou na restauração por MET.

APOIO: CNPq/FAPESP.



ÁREA: CLÍNICA

RELAÇÃO DO POLIMORFISMO -2548G>A NO GENE LEP COM OS VALORES DA PRESSÃO ARTERIAL E NÍVEIS SÉRICOS DE CREATININA EM AMOSTRA DE OBESOS DO RIO DE JANEIRO

Stenio Fernando Duarte¹; Emilio Antonio Francischetti²; Bruno Miguel Celoria³; Isabel Jereissati Santos⁴; Elizabete Goes Silva⁵; Pedro Hernan Cabello⁶; Virgínia Abreu Genelhu⁷; Marcia Matos Pimentel⁸
1,2,3,4,5,8. Clínica de Hipertensão/Clinex/UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 6.2 Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 7.3 Universidade do Estado Rio de Janeiro – Servgen, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

A obesidade é importante fator de risco de hipertensão arterial, diabetes tipo II e a doença renal terminal. Estudos recentes têm demonstrado que a leptina tem um papel central nos mecanismos que controlam a pressão arterial em obesos.

OBJETIVO

O presente estudo avaliou se a variante -2548 G>A no gene da leptina (LEP) se associa à variação da pressão arterial e aos outros componentes da síndrome metabólica e com os níveis séricos de creatinina.

MÉTODOS

140 obesos (99 mulheres, IMC=38.49±8.02kg/m², idade=45.1±12,3 anos), não tratados foram recrutados. As pressões sistólica e diastólica foram mensuradas utilizando-se o Dinamap 1846. A pressão arterial média foi obtida pelo cálculo do dobro da média da pressão arterial diastólica, somado a média da pressão arterial sistólica, sendo este resultado dividido por três. A análise molecular foi realizada através da PCR-RFLP. A glicemia foi determinada enzimaticamente e a leptina por radioimunoensaio.

RESULTADOS

Características Clínicas dos Indivíduos em relação ao polimorfismo -254G>A

Variáveis	GG (N=78)	GA (N=54)	AA (N=8)	Valores de P
IMC(kg/m ²)	39,22±8,49	37,27±7,29	39,83±8,10	0.08
CA(cm)	112,98±15,42	110,96±14,33	118,00±15,22	0.08
Glicose(mg/dL)	103,76±21,16	106,52±31,26	121,13±32,73	0.25
Leptina(ng/mL)	42,18±25,28	41,16±33,08	50,06±31,34	0.13
PAS(mmHg)	131,91±17,92	130,88±16,69	119,96±10,04	0.04
PAD(mmHg)	83,62±12,70	83,93±10,23	74,75±6,32	0.03
PAM(mmHg)	99,36±13,54	100,04±11,11	91,69±6,72	0.02
Creatinina(mg/dL)	0.82±0.15	0.78±0.19	0.75±0.14	0.04

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica e PAM: pressão arterial média; *Valores de P entre os 3 genótipos. (Teste de Kruskal-Wallis) Valores expressos como média + DP.

CONCLUSÕES

O presente estudo mostra associação significativa entre o polimorfismo -2548G>A no gene LEP e as variações nos níveis de pressão arterial e creatinina. O genótipo AA parece ter efeito “protetor” quanto à elevação da pressão arterial, além de se associar com os menores valores de creatinina. Porém, esses pacientes (portadores da variante AA) exibiram os maiores valores de IMC, glicose e leptina, quando comparados aos portadores dos genótipos GG e GA, o que não deixa de ser um dado intrigante.



NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

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

Formatação dos artigos

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

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

Estrutura dos artigos

Os artigos devem ser enviados da seguinte forma:

Na primeira página

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

Na segunda página

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

Na terceira página

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

A partir da quarta página

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

Tabelas

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

Figuras e Imagens

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

Referências bibliográficas

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

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

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

Livro

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

Capítulo de Livro

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

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

Ex.: AGMO, A et al.

Revista (Artigos de Periódicos)

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

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

In press ou no Prelo

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

Obs:

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

Dissertação (Mestrado) / Tese (Doutorado)

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

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

Evento

Trabalho apresentado em evento

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

Trabalho de evento publicado em periódico

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



AGENDA

2008

■ 31/10 a 1/11

V CONGRESSO NACIONAL DE HIPERTENSÃO SBC/DHA – V SIMPÓSIO NACIONAL DO DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Local: Pyramide Hotel – Natal – RN

Presidente: Dra. Maria Fátima de Azevedo

Site: <http://departamentos.cardiol.br/dha/vcongresso>

PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA

- HAS - abordagem inicial do problema
- HAS: Como avaliar? Investigação complementar mínima e novos marcadores de risco
- Metas no tratamento anti-hipertensivo
- Prevenção primária da has e co-morbidades
- Pergunte ao especialista (como tratar has em pacientes de sus?; has sistólica isolada - qual a melhor escolha terapêutica?; has no doente idoso e muito idoso, como tratar?; has no diabetes – qual a droga não devemos usar?; sbh/dha: Perspectivas na has; novos aspectos do sraa; fármacos anti-hipertensivos: O que esperar para a próxima década; sociedades médicas e serviços de saúde pública: É possível uma interação?)
- HAS resistente e na gestação
- Existe HAS de baixo risco?
- Atualização curricular em diabetes
- O que o clínico precisa conhecer no manejo do acidente vascular cerebral
- HAS e diabetes: Como melhorar esta associação nociva
- HAS secundária - diagnóstico e tratamento
- Discussão de casos clínicos: HAS e aterosclerose difusa
- HAS secundária e co-morbidades
- O anti-hipertensivo ideal: Existe ou devemos buscá-lo?
- O paciente com síndrome metabólica
- Hipertensão arterial na prática diária
- Discussão de caso clínico: Has de difícil controle
- Atualização curricular II: MRPA
- Como eu trato (hipertensão com síndrome metabólica; hipertensão nefropata; hipertensão sistólica isolada; hipertensão com disfunção erétil; criança e adolescente hipertenso; a grávida hipertensa)
- Manejo das queixas mais comuns no consultório do paciente hipertenso (cefaléia, tonturas, disfunção erétil, dor torácica)
- Hipertensão arterial na prática diária
- Discussão de casos clínicos: HAS no idoso
- Fórum de nutrição: cozinha metabolicamente correta
- Fisiopatologia da has: O conhecimento otimiza a abordagem terapêutica?
- O comprometimento cardíaco no hipertenso
- Estado da arte: o velho e o novo nas drogas anti-hipertensivas
- Políticas públicas sobre hipertensão arterial

■ 26/11 a 29/11

XX CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA – II CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR PEDIÁTRICA – II FÓRUM DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NO ADULTO

Local: Costão do Santinho Resort & Spa

Florianópolis – SC

Presidente: Mauricio Laerte Silva

Telefax: (48) 3028-5154

E-mail: praxisflorianopolis@praxis.srv.br

Site: www.praxis.srv.br

2009

■ 5/08 a 8/08

XVII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO INTER-AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION – XVIII SCIENTIFIC SESSIONS

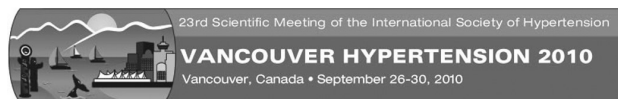


Local: Belo Horizonte – MG

Tel.: (11) 3284-0215 – E-mail: sbh@sbh.org.br

Site: <http://www.itarget.com.br/newclients/congressohipertensao2009.com.br/2008/>

2010



■ 26/09 a 30/09

XXIII ENCONTRO CIENTÍFICO DA ISH – INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION

Local: Vancouver – Canadá

Tel.: + 1 604-984-6455 / Fax: + 1 604-984-6434

E-mail: kazia@seatoskymeetings.com

Site: <http://www.vancouverhypertension2010.com>