

HIPERTENSÃO

ISSN-1809-4260



- Sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca: ênfase na sinalização adrenérgica cardíaca
- Caso clínico: Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca
- Insuficiência cardíaca e exercício físico
- Tratamento da hipertensão arterial com insuficiência cardíaca
- Acompanhamento nutricional de portadores de síndrome metabólica
- Conduta na hipertensão: um desafio na prática clínica

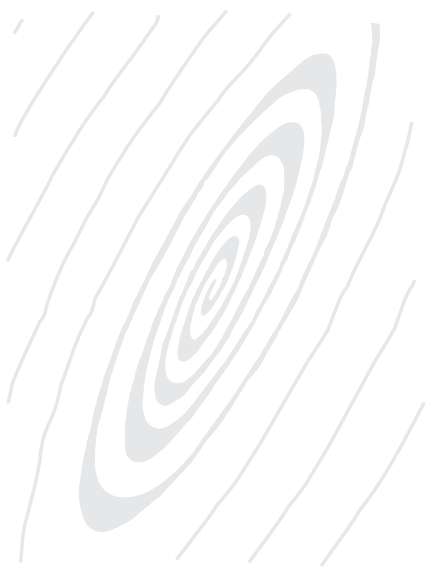
19º Encontro Europeu de Hipertensão
Sociedade Europeia de Hipertensão
Milão, Itália – Junho/2009

■ VOLUME 12
■ Nº 3 ■ 2009

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



EDITORIAL



Eventos interamericanos associados: um passo adiante para a compreensão mais detalhada da Hipertensão Arterial e de suas muitas implicações clínicas

Ampliando os espaços e sobretudo os meios de intercâmbio científico entre pesquisadores dedicados ao estudo da Hipertensão Arterial, a Sociedade Brasileira de Hipertensão e a “Inter-American Society of Hypertension” conjugaram seus esforços na realização de um dos maiores eventos já realizados no estudo da Doença Hipertensiva na América Latina:

- XVIIIth Scientific Sessions of the Inter-American Society of Hypertension
- XVII Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Gratificando a iniciativa do Dr. Robson A.S. Santos, Presidente do Congresso da SBH, da diretoria da SBH e da diretoria da IASH, Belo Horizonte, MG, acolheu, no período 5 a 8 de agosto/2009, os mais de 2.290 formalmente inscritos no conclave.

No âmbito científico, os resultados foram igualmente positivos, pois foram contabilizados cerca de 700 trabalhos clínicos e/ou experimentais inscritos, incluindo 70 estudos em apresentações orais.

A participação estrangeira reuniu representantes de 15 países, com a participação de 51 palestrantes latino-americanos, europeus e norte-americanos, entre outros.

Entre as realizações paralelas, ganhou especial destaque o Simpósio Satélite sobre o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, com amplos debates sobre o assunto, sobretudo com intervenções dos muitos convidados do exterior ali presentes.

Os oito cursos programados também atraíram grande número de inscritos, uma vez que focalizaram desde a preparação de interessados para obtenção do Certificado de Especialista em Hipertensão Arterial até o Tratamento da Hipertensão Arterial, onde a Terapia Anti-Hipertensiva Combinada foi muito bem detalhada.

No campo da assistência ao grande público, a Estação Saúde foi o principal acontecimento, envolvendo mais de 18 mil atendimentos.

É ainda importante registrar que os três trabalhos de maior expressão científica apresentados nas Sessões de Temas Livres receberam premiações específicas.

Os temas abordados e seus respectivos autores são incluídos a seguir.

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

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

ORAL FORMULATION OF ANGIOTENSIN-(1-7) REVERSES CHRONIC TYPE 2 DIABETES COMPLICATIONS IN SHRNA-TETO RATS

*Sérgio Henrique Souza Santos¹; Fatimunnisa Qadri²;
Katarina Kotnik³; Natalia Alenina⁴; Michael Bader⁵; Robson
Augusto Souza Santos⁶.*

*1,6. Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais,
Brasil; 2,3,4,5. Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin,
Berlin, Alemanha.*

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND MASKED HYPERTENSION: DEPENDENT AND INDEPENDENT BLOOD PRESSURE EFFECTS ON ARTERIAL STIFFNESS

*Luciano F. Drager; Luzia Diegues-Silva; Patrícia M. Diniz;
Luiz A. Bortolotto; Rodrigo P. Pedrosa; Roberta B. Couto;
Bianca Marcondes; Dante M.A. Giorgi; Geraldo Lorenzi-
Filho; Eduardo M. Krieger.*

Heart Institute (InCor), São Paulo, SP, Brasil

POPULATION-ATTRIBUTABLE RISKS FOR ISCHEMIC STROKE IN BRAZIL

*Leila Beltrami Moreira¹, Sandra Costa Fuchs², Adroaldo
Bassagio Mallmann³.*

*1. HCPA-UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil; 2. UFRGS, Porto Alegre,
RS, Brasil; 3. UPF, Passo Fundo, RS, Brasil*



ÍNDICE

Sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca: ênfase na sinalização adrenérgica cardíaca	84
Caso clínico: Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca	95
Insuficiência cardíaca e exercício físico	100
Tratamento da hipertensão arterial com insuficiência cardíaca	107
Acompanhamento nutricional de portadores de síndrome metabólica	111
Conduta na hipertensão: um desafio na prática clínica 19º Encontro Europeu de Hipertensão Sociedade Europeia de Hipertensão Milão, Itália – Junho/2009	115
Notícias da Liga de Hipertensão Alunos da USP trocam férias por “Jornada Científica”	118

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BestPoint Editora (BG Cultural)
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)

DR. PAULO CESAR VEIGA JARDIM (GO)



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. Fernando Nobre

Vice-Presidente

Dr. Carlos Eduardo Negrão

Tesoureiro

Dra. Fernanda Marciano Consolin-Colombo

Secretários

Dra. Frida Liane Plavnik

Dra. Andréa Araújo Brandão

Presidente Anterior

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Conselho Científico

Dra. Angela Maria G. Pierin

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Ayrton Pires Brandão

Dr. Celso Amodeo

Dr. Décio Mion Jr.

Dra. Dulce Elena Casarini

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo C. Vasquez

Dr. Fernando Almeida

Dr. José Eduardo Krieger

Dra. Luiz Aparecido Bortolotto

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Dra. Maria José Campagnole-Santos

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Paulo Cesar Veiga Jardim

Dr. Roberto Jorge Franco

Dr. Robson A. S. Santos

Dr. Rogério Andrade Mulinari

Dr. Wille Oigman



MÓDULO TEMÁTICO

Sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca: ênfase na sinalização adrenérgica cardíaca

Sympathetic nervous system hyperactivity in heart failure: focus on cardiac adrenergic signalling pathways

Autoras:

Alessandra Medeiros

Pós-doutoranda do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício da Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFEUSP), Professora adjunta do Depto. de Biociências da UNIFESP – Baixada Santista

Aline V. N. Bacurau

Doutoranda do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício da EEFEUSP

Andrea Somolanji Vanzelli

Doutoranda do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício da EEFEUSP

Natale Pinheiro Lage Rolim

Pós-doutoranda do Departamento de Circulação e Imagem Médica/ Departamento de Cardiologia do Hospital St. Olavs, Universidade de Ciência e Tecnologia da Noruega (NTNU), Trondheim, Noruega

Patricia Chakur Brum*

Pós-doutora em Fisiologia Celular e Molecular pela Stanford University, Califórnia, EUA, Professora Associada do Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano da EEFEUSP, Coordenadora do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício da EEFEUSP

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, sinalização β -adrenérgica, polimorfismos do receptor β -adrenérgico.

Key words: heart failure, hypertension, signalling beta-adrenergic, polymorphisms of beta adrenergic receptor.

*Endereço para correspondência:

Escola de Educação Física e Esporte da USP – Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício – Sala 66 – Bloco C. Av. Mello Moraes, 65 – Cidade Universitária 05508-030 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3091-8732 – E-mail: pcbrum@usp.br

Financiado por FAPESP (2006/51623-7), CNPq-BPq (301519/2008-0).
Recebido em 13/07/2009. Aceito em 11/08/2009.

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC). O desenvolvimento do estágio final da IC frequentemente envolve uma lesão inicial do miocárdio, reduzindo o débito cardíaco e levando ao aumento compensatório da atividade do sistema nervoso simpático (SNS). Existem evidências de que, apesar da exposição aguda ser benéfica, exposições crônicas a elevadas concentrações de catecolaminas, liberadas pelo terminal nervoso simpático e pela glândula adrenal, são tóxicas ao tecido cardíaco e levam à deterioração da função cardíaca. Em nível molecular observa-se que a hiperatividade do SNS está associada a alterações na sinalização intracelular mediada pelos receptores β -adrenérgicos (β AR). Sabe-se que tanto a densidade como a função dos receptores β AR estão comprometidas na IC, assim como outros mecanismos intracelulares subjacentes à estimulação da via β AR. Nesta revisão, apresentaremos uma breve descrição da sinalização β AR no coração e as consequências da hiperatividade do SNS na IC. Daremos ênfase ao potencial miopático de diversos componentes da cascata de sinalização dos receptores β AR discutindo estudos realizados com animais geneticamente modificados. Finalmente, discorreremos sobre o impacto clínico do conhecimento dos polimorfismos para o gene do receptor β AR para um melhor entendimento da progressão da IC.

Abstract

Heart failure (HF) is a common endpoint for many forms of cardiomyopathies, such as hypertensive and ischemic. Progression of HF often involves an initial myocardial insult that reduces cardiac output and leads to a compensatory increase in the activity of sympathetic nervous system. Many evidences support the notion that, acutely, sympathetic hyperactivity is an important mechanism to counteract the reduced cardiac output; however, chronic exposure of the heart to elevated levels of catecholamines, released from sympathetic nerve terminals and the adrenal gland, may lead to further cardiac toxic, and a progressive deterioration in cardiac function. On a molecular level, sympathetic hyperactivity is associated with altered beta-adrenergic receptor (β AR) pathway. β AR density and function are known to be impaired



in HF, as well as other intracellular mechanisms underlying β AR stimulation. In this review, we will present an overview of the β AR pathway in the heart and the consequences of sustained adrenergic activation in HF. The myopathic potential of individual components of the adrenergic signaling using genetic modified animals and potential clinical implications of β AR gene polymorphisms will also be discussed for better understanding the progression of HF.

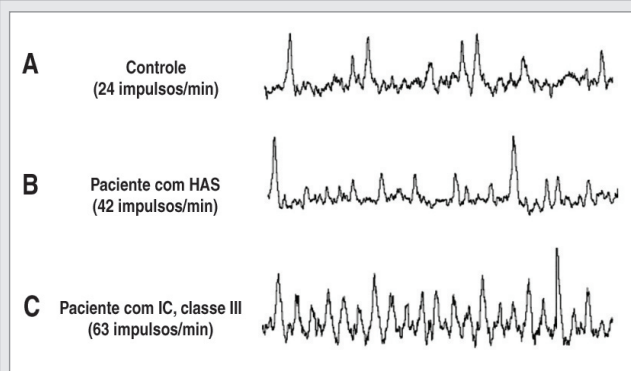
Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por hiperatividade dos sistemas neuro-humorais e disfunção cardíaca associada a hipoperfusão tecidual, dispneia e intolerância aos esforços (Packer, 1992; Katz, 2002; 2003). A IC representa um importante problema de saúde pública, considerando-se a prevalência crescente e a morbimortalidade associada. Estima-se que existam mais de 20 milhões de portadores de IC no mundo (Cleland, Khand *et al.*, 2001; Tendera, 2004), sendo que no Brasil a prevalência é de 25 mil óbitos por ano. Dentre as etiologias associadas à síndrome, destaca-se a cardiomiopatia hipertensiva, uma vez que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da IC. Estudos de Framingham demonstraram que a presença isolada da HAS determinava importante aumento no risco de desenvolvimento da IC (Stokes, Kannel *et al.*, 1989). De fato, um entre nove homens e uma entre seis mulheres com HAS, sem nenhum antecedente de infarto do miocárdio, poderão desenvolver IC (Gaddam, Verma *et al.*, 2009).

Os mecanismos envolvidos na progressão da IC, independentemente da etiologia, ainda não estão completamente esclarecidos. Entretanto, cabe ressaltar que a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático (SNS) durante a progressão da IC contribuem para o remodelamento cardíaco e a disfunção ventricular observada na síndrome (Moncrieff, Lindsay *et al.*, 2004; Ahmed, Clark *et al.*, 2006). De fato, a atividade nervosa simpática é um componente crítico da ativação neuro-humoral observada na IC. Nas fases iniciais da síndrome, a redução na contratilidade cardíaca leva ao aumento da atividade simpática. Agudamente, ocorre a ativação dos receptores cardíacos β -adrenérgicos (β AR), o que resulta em aumento da frequência e da contratilidade cardíaca, compensando o débito cardíaco diminuído e trazendo-o para valores normais. Contudo, com a progressão da IC, a atividade simpática aumenta ainda mais na tentativa de compensar a perda progressiva da função cardíaca. No entanto, a exposição crônica do coração a concentrações elevadas de catecolaminas liberadas pelos terminais nervosos simpáticos e pela glândula adrenal pode gerar outras alterações cardíacas, resultando em elevação contínua do tônus simpático e deterioração progressiva da estrutura e função cardíacas (Post, Hammond *et al.*, 1999; Port e Bristow, 2001a; Brum, Kosek *et al.*, 2002; Lohse, Engelhardt *et al.*, 2003).

Na figura 1 observa-se que o aumento na atividade nervosa simpática já está presente em pacientes com hipertensão arterial, o que sugere que a ativação do SNS precede o desenvolvimento da IC. Já em pacientes com IC a hiperatividade

FIGURA 1



Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) do grupo controle (Controle, A) e de pacientes com hipertensão (HAS, B) e insuficiência cardíaca (IC, C). A ANSM foi obtida pela medida direta do nervo tibial anterior por meio da técnica de microneurografia. Observar que a ANSM está aumentada na hipertensão e se intensifica mais na IC (Dados cedidos pelo Laboratório de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo).

simpática é proeminente, apresentando relação direta com a gravidade da síndrome e classe funcional do paciente (Cohn, Levine *et al.*, 1984; Negrão, Rondon *et al.*, 2001).

Na presente revisão, as alterações na via de sinalização β -adrenérgica cardíaca serão abordadas e o potencial miopático de cada componente da via de sinalização adrenérgica também será apresentado. Por fim, o impacto clínico dos polimorfismos do receptor β AR na hipertensão arterial e insuficiência cardíaca serão discutidos.

Uma breve revisão da via de sinalização β -adrenérgica no cardiomiócito

Os receptores adrenérgicos formam uma interface entre o SNS e o sistema cardiovascular. Conforme mencionado anteriormente, a função cardiovascular é modulada pelo SNS. Em resposta a uma variedade de estímulos, como, por exemplo, o exercício físico, o aumento da atividade do SNS leva a respostas cronotrópica e inotrópica positivas que contribuem para o aumento do débito cardíaco com o esforço.

A clonagem molecular viabilizou a identificação de 9 subtipos de receptores adrenérgicos nomeados como α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , e β_3 (Bylund, Eikenberg *et al.*, 1994). No coração, os receptores β_1 AR e β_2 AR são expressos na razão de 70:30, e ambos são responsáveis pelo aumento da frequência e da contratilidade cardíacas (Wallukat, 2002) (figura 2). Ao contrário do observado nos receptores β_1 AR e β_2 AR, os receptores β_3 AR expressos em cardiomiócitos parecem mediar respostas inotrópicas negativas quando estimulados (Devic, Xiang *et al.*, 2001).

Os três subtipos de receptores β AR são membros da grande família de receptores com sete domínios transmembrana acoplados à proteína G. A figura 3A apresenta uma representação esquemática da via de sinalização β AR no coração. Re-



ceptores β AR estimulam a enzima efetora adenilciclase (AC) que resulta na conversão do ATP no segundo mensageiro AMPc, o qual liga-se à subunidade regulatória da proteína quinase A (PKA). Dessa forma, as subunidades catalíticas da PKA fosforilam várias proteínas-alvo nos resíduos serina e treonina.

Alguns alvos da fosforilação da PKA na via de sinalização adrenérgica são: a) canal de Ca^{2+} do tipo L e receptores de rianodina (RyR2), ambos promovendo o aumento da entrada de Ca^{2+} na célula (Zhao, Gutierrez *et al.*, 1994; Gerhardtstein, Puri *et al.*, 1999); b) fosfolambam, um modulador do retículo sarcoplasmático associado à ATPase de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA), a qual promove a recaptção de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, resultando em acelerado relaxamento cardíaco (Simmerman e Jones, 1998); e c) troponina I e miosina ligada à proteína C (MyBP-C), reduzindo a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} (Sulakhe e Vo, 1995; Kunst, Kress *et al.*, 2000; Xiao, 2000). Além disso, a PKA modula a sensibilidade da via adrenérgica cardíaca pela fosforilação de receptores β AR, resultando na dessensibilização desses receptores a uma estimulação mantida (dessensibilização heteróloga).

Por fim, receptores β AR expressos em cardiomiócitos podem modular outros efetores independentemente da ativação da AC, incluindo canais de Ca^{2+} voltagem-dependente e canais de Na^+ (Reiter, 1988; Kaumann, 1991; Matsuda, Lee *et al.*, 1992).

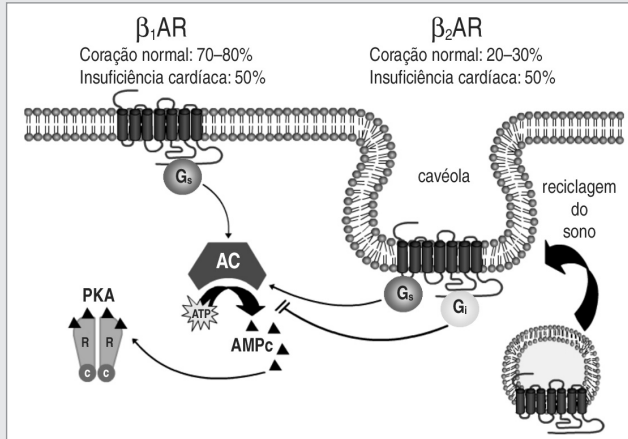
A via de sinalização β -adrenérgica em cardiomiócitos na insuficiência cardíaca

A hiperatividade simpática na IC ocorre paralelamente à redução na densidade dos receptores β AR cardíacos e à dessensibilização dos receptores remanescentes. Dessa forma, pode ser observada diminuição na resposta contrátil no coração insuficiente em relação ao controle quando o receptor β AR é ativado (figura 3B). Alterações em vários componentes da via de sinalização β AR cardíaca na IC também têm sido observadas (Post, Hammond *et al.*, 1999).

Conforme descrito previamente, o receptor β_1 AR compreende aproximadamente 70% a 80% dos receptores β AR cardíacos. Na IC, o receptor β_1 AR está com sua densidade reduzida, resultando em aproximadamente uma razão de 50:50 para os receptores β_1 AR e β_2 AR (Wallukat, Podlowski *et al.*, 2003). Além disso, há dessensibilização do receptor β_2 AR (Post, Hammond *et al.*, 1999; Port e Bristow, 2001b; Lohse, Vilardaga *et al.*, 2003) relacionada à fosforilação do receptor β AR por quinases específicas como GRK2, PKA e PKC (Weil e Schunkert, 2006).

A ativação sustentada do receptor β AR também pode influenciar a expressão da proteína G e da AC. Alguns estudos têm demonstrado o aumento na expressão de G_i na IC de diferentes etiologias, inclusive a hipertensiva (Feldman, Cates *et al.*, 1988; Neumann, Schmitz *et al.*, 1988; Eschenhagen, Mende *et al.*, 1992; Ping e Hammond, 1994), contribuindo para a diminuição da razão $G_s:G_i$. De modo semelhante, as isoformas V e VI da AC parecem estar menos expressas na IC. Essa re-

FIGURA 2



Vias de sinalização intracelular e localização subcelular distintas dos receptores β_1 e β_2 adrenérgicos (β_1 AR e β_2 AR). Os receptores β_1 AR medeiam os efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos das catecolaminas via proteínas G estimulatória (G_s). Contudo, β_2 AR também pode se acoplar à proteína G inibitória (G_i), resultando em efeitos anti-apoptóticos sobre o cardiomiócito. AC, adenilciclase; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; PKA, proteína quinase A dependente de AMPc.

dução é observada tanto quando se avalia o perfil molecular de expressão do RNA mensageiro como da proteína propriamente dita (Ishikawa, Sorota *et al.*, 1994). Em conjunto, a redução na expressão e a dessensibilização do receptor β AR, bem como a redução da razão $G_s:G_i$ e da expressão das isoformas V e VI da AC, culminam na menor produção de AMPc. Assim, a diminuição na formação do AMPc resulta em redução da ativação da PKA. Contudo, a diminuição da atividade da PKA nem sempre está relacionada com a menor fosforilação dos efetores intracelulares na IC. Por exemplo, os receptores de RyR2, canal de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e alvo do Ca^{2+} que entra na célula via canal de Ca^{2+} do tipo-L, estão hiperfosforilados na IC de etiologia hipertensiva (Chen-Izu, Ward *et al.*, 2007), além de outras etiologias (Marx, Reiken *et al.*, 2000; Reiken, Gaburjakova *et al.*, 2003; Wehrens, Lehnart *et al.*, 2005) o que resulta no vazamento de Ca^{2+} durante a diástole, com depleção dos estoques de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (Yano, Yamamoto *et al.*, 2009) (figura 3B). Concomitantemente, a expressão gênica e proteica da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático, SERCA2, está diminuída na IC levando a diminuição na recaptção de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático e, conseqüentemente, disfunção sistólica e diastólica (figura 3B) (Hajjar, Muller *et al.*, 1998; Schwinger, Munch *et al.*, 1999). Em conjunto, todas as alterações na via de sinalização β AR descritas anteriormente resultam em diminuição nas respostas inotrópica e lusitropica cardíacas decorrentes da estimulação adrenérgica.

Alterações na transdução do sinal do receptor β AR não estão apenas relacionadas com a disfunção cardíaca, mas também com as alterações observadas nas ultraestruturas cardíacas na IC envolvidas na transição da hipertrofia cardíaca para a IC (Morisco, Zebrowski *et al.*, 2001; Lowes, Gilbert *et al.*, 2002). A exposição a altas concentrações de catecolaminas

FIGURA 3

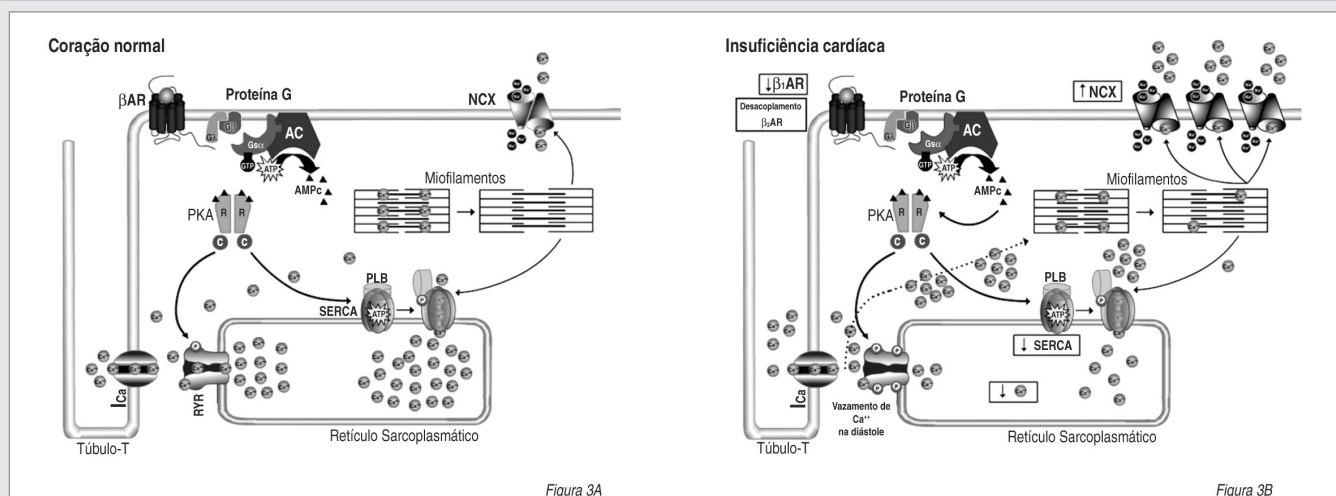


Figura 3A

Figura 3B

Acoplamento excitação-contracção (EC) em coração normal (A) e na insuficiência cardíaca (B). (A) Em coração normal, durante a sístole, o acoplamento EC envolve a despolarização dos túbulos transversos (túbulos-T), os quais ativam canais de Ca^{2+} voltagem-dependente (I_{Ca}) na membrana plasmática. O influxo de Ca^{2+} via I_{Ca} estimula a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS) via receptores de rianodina (RyR). Durante a diástole, o Ca^{2+} intracelular é bombeado para o interior do RS pela ATPase de Ca^{2+} do RS (SERCA), a qual é regulada pelo fosfolambam (PLB). O "P" sobre o PLB indica que, quando fosforilado, o PLB não mais promove inibição da SERCA. Além disso, há efluxo transsarcolemal do Ca^{2+} celular via NCX. A ativação do receptor β -adrenérgico (β AR) promove aumento no ganho do acoplamento EC durante a sístole e a diástole por meio das fosforilações, via proteína quinase A dependente de AMPc (PKA), I_{Ca} , RyR e PLB. (B) O acoplamento EC encontra-se alterado na insuficiência cardíaca. RyR está hiperfosforilado pela PKA, a qual aumenta a sensibilidade do receptor para a liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+} a baixas e moderadas concentrações do Ca^{2+} citoplasmático. A prolongada hiperfosforilação do RyR pela PKA aumenta a probabilidade de abertura do canal de RyR a baixas concentrações do Ca^{2+} citoplasmático, consistente com o vazamento de Ca^{2+} durante a diástole. Em adição, a menor expressão da SERCA e a maior expressão do NCX na insuficiência cardíaca contribuem para a depleção dos estoques de Ca^{2+} do RS.

circulantes tem sido relatada como sendo tóxica aos cardiomiócitos (Rona, 1985; Mann, Kent *et al.*, 1992), levando à degradação de miofibrilas e aumento do colágeno cardíaco mediada pela estimulação do receptor β AR. Contudo, evidências substanciais da literatura apontam para diferenças significativas entre os receptores β_1 AR e β_2 AR e sua capacidade para estimular apoptose, ou morte celular programada, em cardiomiócitos isolados (Xiao, Zhu *et al.*, 2004) ou em estudos desenvolvidos em camundongos com deleção de um ou de ambos os genes dos receptores β_1 AR e β_2 AR (Patterson, Zhu *et al.*, 2004). A estimulação do receptor β_1 AR resulta em apoptose via mecanismos dependentes de AMPc (Communal, Singh *et al.*, 1998; Communal, Singh *et al.*, 1999), embora a estimulação do subtipo β_2 AR iniba a apoptose via proteína G_i envolvendo a via da PI3K e Akt-PKD (Chesley, Lundberg *et al.*, 2000; Zaugg, Xu *et al.*, 2000; Zhu, Zheng *et al.*, 2001). Esses achados têm implicações clínicas interessantes para a terapia da IC, uma vez que fornecem os mecanismos celulares e moleculares envolvidos nos efeitos terapêuticos de alguns antagonistas e a razão para a combinação do bloqueio específico do receptor β_1 AR com ativação do receptor β_2 AR cardíaco.

Potencial miopático dos componentes da via de sinalização adrenérgica

Os avanços das técnicas de engenharia genética na criação de animais transgênicos e a melhoria no entendimento da estrutura genômica têm fornecido informações importantes

sobre o papel dos receptores adrenérgicos na IC. Além disso, os animais transgênicos são importantes como modelo experimental para o estudo da IC, uma vez que são observadas similaridades nas alterações decorrentes dessa síndrome entre modelos de animais geneticamente modificados e indivíduos portadores de IC (Chien, 1996). Nesta seção serão brevemente descritos alguns resultados obtidos tanto sobre o "ganho de função" (animais transgênicos) quanto à "perda de função" (animais nocaute) de genes cardíacos, para o melhor entendimento dos mecanismos moleculares desencadeados pela via de sinalização adrenérgica e envolvidos na fisiopatologia da IC. A tabela 1 apresenta o resumo dos modelos de camundongos geneticamente modificados que serão discutidos adiante.

Receptores adrenérgicos

O conhecimento das diferentes propriedades funcionais atribuídas pelos receptores β_1 AR e β_2 AR tem sido enfatizado por estudos realizados em modelos de camundongos transgênicos. Camundongos que superexpressam os receptores β_2 AR (≈ 50 a 200 vezes a mais), no período de quatro meses de idade enquanto mantêm um estado hiperdinâmico caracterizado por aumento da atividade basal da AC, aumento da contratilidade cardíaca e aumento da função ventricular sem repercussão na função cardíaca (Milano, Allen *et al.*, 1994). Já os efeitos dose-dependentes na superexpressão do gene para os receptores β_2 AR em estudo realizado por Liggett (Liggett, 2000) forneceram dados que demonstraram que o desenvolvi-

TABELA 1

MODELOS DE CAMUNDONGOS ALTERADOS GENETICAMENTE UTILIZADOS PARA A MELHOR COMPREENSÃO DOS MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NAS VIAS DE SINALIZAÇÃO ADRENÉRGICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Gene	Genótipo	Fenótipo Cardíaco	Referências
β_1 AR	Superexpressão	Hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca progressiva.	(Engelhardt, Hein <i>et al.</i> , 1999)
	β_1 AR (-/-)	A maioria dos animais morre prematuramente.	(Rohrer, Desai <i>et al.</i> , 1996)
β_2 AR	Superexpressão	Função contrátil aumentada ou cardiomiopatia dilatada progressiva (quando a expressão é alta).	(Milano, Allen <i>et al.</i> , 1994; Liggett, 2000)
	Mutante Tre 164Ile	Em resposta ao isoproterenol apresentam, diminuição na resposta cronotrópica e na função cardíaca.	(Turki, Lorenz <i>et al.</i> , 1996)
β ARK1	Superexpressão	Função de acoplamento do receptor β AR diminuída.	(Koch, Rockman <i>et al.</i> , 1995)
	β ARK1 (-/-)	Mortalidade na fase embrionária devido à hipoplasia ventricular e à insuficiência cardíaca.	(Jaber, Koch <i>et al.</i> , 1996)
β ARKct	Superexpressão	Contratibilidade cardíaca aumentada.	(Koch, Rockman <i>et al.</i> , 1995)
α_{1B} AR	Superexpressão	Hipertrofia cardíaca e cardiomiopatia dilatada.	(Akhter, Milano <i>et al.</i> , 1997; Zuscik, Chalothorn <i>et al.</i> , 2001)
$\alpha_{1A/1B}$ AR	α_{1A} AR (-/-) e α_{1B} AR (-/-)	Menor crescimento cardíaco após o nascimento e alterações funcionais que levam à insuficiência cardíaca.	(McCloskey, Turnbull <i>et al.</i> , 2003; O'connell, Ishizaka <i>et al.</i> , 2003; Turnbull, McCloskey <i>et al.</i> , 2003)
$\alpha_{2A/2C}$ AR	α_{2A} AR (-/-) e α_{2C} AR (-/-)	Tônus simpático elevado e função cardíaca diminuída, podendo evoluir para a insuficiência cardíaca.	(Hein, Limbird <i>et al.</i> , 1999; Brum, Kosek <i>et al.</i> , 2002)
Proteína G_s	Superexpressão	Taquicardia basal, densidade de receptores β AR alterada, frequência de arritmias aumentada, hipertrofia de cardiomiócitos, apoptose e fibrose.	(Iwase, Bishop <i>et al.</i> , 1996; Lader, Xiao <i>et al.</i> , 1998; Geng, Ishikawa <i>et al.</i> , 1999)
Proteína G_i	Superexpressão	Via receptor β AR, promove atenuação da hipertrofia e falência cardíaca.	(Janssen, Schillinger <i>et al.</i> , 2002; Rau, Nose <i>et al.</i> , 2003)
	Alterado acoplamento de G_i ao receptor (Ro1)	Desenvolvimento de cardiomiopatia letal.	(Redfern, Degtyarev <i>et al.</i> , 2000)
Proteína G_q	Superexpressão	Apresenta fenótipo miopático de hipertrofia e fibrose cardíaca.	(D'angelo, Sakata <i>et al.</i> , 1997; Sakata, Hoit <i>et al.</i> , 1998)
AC V	Superexpressão	Não induz nenhuma forma de cardiomiopatia.	(Roth, Gao <i>et al.</i> , 1999; Tepe e Liggett, 1999)
AC VI	Superexpressão	Não induz nenhuma forma de cardiomiopatia.	(Roth, Gao <i>et al.</i> , 1999; Tepe e Liggett, 1999)

mento da cardiomiopatia depende do nível de expressão desses receptores no tecido cardíaco. Animais que expressam mais de 60 vezes os receptores β_2 AR mantendo seu estado hiperdinâmico por mais de um ano não apresentam aumento na taxa de mortalidade (Liggett, 2000). No entanto, quando o nível de superexpressão é acima de 100 vezes ocorre dilatação cardíaca progressiva acompanhada pelo desenvolvimento da IC e morte prematura.

Em contraposição aos resultados obtidos pelos receptores β_2 AR, que necessitam de uma alta expressão cardíaca para promover IC, camundongos que superexpressam receptores β_1 AR apenas cinco vezes acima do nível de expressão endó-

gena apresentam hipertrofia cardíaca progressiva e disfunção ventricular, culminando em IC no período de 35 semanas (Engelhardt, Hein *et al.*, 1999). A via de sinalização intracelular que medeia esses efeitos deletérios na superexpressão de receptores β_1 AR parece envolver alterações nos transientes de cálcio (Engelhardt, Boknik *et al.*, 2001; Engelhardt, Hein *et al.*, 2004) e aumento na expressão do trocador Na^+-H^+ (Engelhardt, Hein *et al.*, 2002). Além do mais, a superexpressão de receptores β_1 AR em camundongos pode levar a um aumento na regulação de proteínas pró-apoptóticas como as Bax (Bisognano, Weinberger *et al.*, 2000), e a estimulação crônica desses receptores tem sido relacionada ao aumento na



taxa de apoptose (Communal, Singh *et al.*, 1998; Xiao, 2001; Zhu, Zheng *et al.*, 2001). Juntamente com esses resultados, achados obtidos em culturas de cardiomiócitos, cuja estimulação selecionada foi realizada distintamente para os receptores β_1 AR e β_2 AR, demonstraram que a estimulação isolada do receptor β_1 AR induzia apoptose, enquanto o estímulo via receptor β_2 AR apresentava efeitos antiapoptóticos.

O papel da sinalização β AR na função miocárdica tem sido adicionalmente explorado em corações de animais transgênicos que superexpressam a quinase dos receptores β AR (β ARK1). Em experimentos *in vivo*, animais que superexpressam β ARK1 apresentam redução da contratilidade ventricular previamente estimulada por isoproterenol, devido a dessensibilização de receptores β AR, acarretando na consequente diminuição da atividade da AC.

Em contraste, camundongos que superexpressam β ARKct, mediante ou não o bloqueio dos receptores β AR, apresentam aumento na contratilidade cardíaca (Koch, Rockman *et al.*, 1995). Além disso, a inibição da β ARK1 com β ARKct previne a disfunção cardíaca observada em diversos modelos de IC (Rockman, Chien *et al.*, 1998; Cho, Rao *et al.*, 1999; Harding, Jones *et al.*, 2001). Em relação a IC de etiologia hipertensiva, destaca-se que o grau de inibição da β ARK1 determinava o grau de disfunção cardíaca (Tachibana, Naga Prasad *et al.*, 2005). Já em outro estudo que utilizou IC de etiologia hipertensiva em ratos, mostrou-se que a transferência genética intracoronária por adenovírus da β ARKct normalizou a expressão de SERCA e os níveis de citocinas pró-inflamatórias no ventrículo direito (Molina, Gupta *et al.*, 2009).

Tem sido descrito na literatura que a superexpressão de receptores β AR leva a ações distintas quando comparam-se receptores β_1 AR e β_2 AR. Como os receptores β_1 AR medeiam efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos em resposta à ação de catecolaminas, camundongos com ausência desses receptores apresentam uma reserva cronotrópica reduzida, diminuindo o aumento da frequência cardíaca desencadeado durante o exercício físico (Rohrer, Desai *et al.*, 1996). Em contraste, a deleção do gene para os receptores β_2 AR não altera as respostas cardíacas induzidas pela ação das catecolaminas, mas altera as respostas metabólicas induzidas pelo exercício físico (Chruscinski, Rohrer *et al.*, 1999).

A resposta pró-apoptótica observada pela estimulação crônica dos receptores β_1 AR foi recentemente reforçada pelos resultados obtidos em estudos com camundongos com inativação gênica do receptor β_1 AR, como para o receptor β_2 AR (Patterson, Zhu *et al.*, 2004). Camundongos nocaute para os receptores β_2 AR, tratados com isoproterenol por 14 dias, apresentaram disfunção cardíaca, apoptose e aumento na taxa de mortalidade, enquanto camundongos nocaute para os receptores β_1 AR apresentaram tanto a ultraestrutura quanto a função cardíaca inalteradas.

Outro modelo genético muito interessante é baseado na inativação gênica dos receptores α_{2A} AR e α_{2C} AR em camundongos. Os receptores α_{2A} AR e α_{2C} AR modulam o tônus simpático (Macmillan, Hein *et al.*, 1996; Altman, Trendelenburg *et al.*, 1999), e a inativação gênica desses receptores em camundongos (α_{2A}/α_{2C} ARKO) promove a elevação crônica do

tônus simpático (Hein, Limbird *et al.*, 1999). Esses camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO apresentam cardiomiopatia induzida por hiperatividade simpática, redução na capacidade física, diminuição no consumo máximo de oxigênio e alterações significativas na ultraestrutura cardíaca (Brum, Kosek *et al.*, 2002). Considerando que a maioria dos modelos de IC em camundongos é baseada na deleção ou superexpressão de proteínas cardíacas específicas, há evidências de que nos camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO a elevação crônica do tônus simpático pode acarretar em IC devido a alterações estruturais e funcionais de proteínas miocárdicas. Mesmo que os receptores α_1 AR sejam expressos nos miócitos cardíacos, o nível de expressão desses receptores é menor quando comparado ao da expressão dos receptores β AR (razão 10:1 para β AR e α_1 AR respectivamente), a manipulação genética dos receptores α_1 AR tem demonstrado interferência na estrutura e na função de cardiomiócitos (Simpson, Kariya *et al.*, 1991). No coração são expressos os três subtipos de receptores α_1 AR, nomeados α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} , sendo a expressão do subtipo α_{1B} AR mais abundante. Modelos de camundongos transgênicos com superexpressão dos receptores α_{1B} AR demonstram que esse subtipo pode induzir hipertrofia cardíaca em muitas, mas não em todas as linhagens de animais transgênicos (Akhter, Milano *et al.*, 1997; Grupp, Lorenz *et al.*, 1998; Lemire, Allen *et al.*, 1998; Zuscik, Chalothorn *et al.*, 2001). Em contraste, a inativação gênica de um único subtipo α_1 AR não afeta a função ou estrutura cardíaca de camundongos quando avaliados em condição basal (Cavalli, Lattion *et al.*, 1997; Rokosh e Simpson, 2002; Tanoue, Koshimizu *et al.*, 2002). Camundongos nocaute para ambos receptores α_{1A} AR e α_{1B} AR apresentam redução no crescimento cardíaco após o nascimento e alterações funcionais que parcialmente se parecem com as mudanças observadas na IC (McCloskey, Turnbull *et al.*, 2003; O'connell, Ishizaka *et al.*, 2003; Turnbull, McCloskey *et al.*, 2003).

Proteínas G e adenilato ciclase

Como previamente mencionado, diferentes proteínas G estão envolvidas na via de sinalização adrenérgica, incluindo G_s e G_i , que modulam a atividade da AC, e G_q que ativa a fosfolipase C. De modo similar ao observado com os receptores adrenérgicos, a manipulação genética dos componentes dessa cascata de sinalização resulta em uma variedade de fenótipos cardíacos.

O aumento nos níveis de proteína G_i é amplamente aceitável como um contribuidor da atenuação da hipertrofia e falência cardíacas mediadas por receptores β AR. De fato, animais geneticamente modificados que apresentam um desacoplamento da proteína G_i do receptor (Ro1) (McCloskey, Turcato *et al.*, 2008) desenvolvem cardiomiopatia letal associada com arritmias no complexo QRS e taxa de mortalidade superior a 90% até 16 semanas (Redfern, Degtyarev *et al.*, 2000). Esses são os primeiros resultados que sugerem o potencial efeito deletério do aumento na expressão de G_i no desenvolvimento e progressão da IC, exercendo, portanto, uma visão antagônica à idéia de que a sinalização via proteína G_i desempenha uma ação protetora em função do efeito antiapoptótico. Dessa forma, mais



pesquisas devem ser realizadas para o melhor esclarecimento da função da sinalização β AR via proteínas G_i na IC.

Em contraste ao observado com as proteínas G_i , já está bem estabelecido na literatura o efeito do aumento nos níveis das proteínas G_s na IC. Animais transgênicos que superexpressam proteínas G_s apresentam taquicardia basal, inotropismo e cronotropismo positivos em resposta ao isoproterenol, alteração na densidade de receptores β AR e aumento na frequência de arritmias cardíacas (Iwase, Bishop *et al.*, 1996). Além disso, a superexpressão das proteínas G_s também está associada com a hipertrofia de cardiomiócitos, apoptose e fibrose (Iwase, Bishop *et al.*, 1996; Lader, Xiao *et al.*, 1998; Geng, Ishikawa *et al.*, 1999). Muitos dos efeitos adversos observados nesses animais parecem estar relacionados ao aumento na corrente de Ca^{2+} via canal de Ca^{2+} do tipo L, sendo esse um efeito independente da via AMPc. Da mesma forma, animais transgênicos que superexpressam proteínas G_q também exibem fenótipo cardíaco associado à cardiomiopatia hipertrófica e fibrose. Essas alterações são semelhantes às adaptações cardíacas observadas em modelos de cardiomiopatia hipertensiva (D'angelo, Sakata *et al.*, 1997; Sakata, Hoit *et al.*, 1998). O aumento nos níveis de G_q também leva a uma transição da cardiomiopatia hipertrófica para cardiomiopatia dilatada (Mende, Kagen *et al.*, 1999), além da diminuição na contratilidade cardíaca (Niizeki, Takeishi *et al.*, 2008), a qual parece estar associada com a redução do influxo de Ca^{2+} pelos canais de Ca^{2+} do tipo L. Além dessas alterações, animais que superexpressam proteínas G_q também apresentam aumento nos níveis de G_i . Nesse modelo a inibição de G_i leva à morte súbita, sugerindo que o aumento na expressão de G_i corresponde a um mecanismo compensatório para contrapor as alterações causadas pela hiperativação da via G_q .

Até o momento, a superexpressão da enzima AC (isoformas V e VI) parece não induzir nenhuma forma de cardiomiopatia (Roth, Gao *et al.*, 1999; Tepe e Liggett, 1999); ao contrário, parece que a expressão aumentada da AC tipo VI aumenta a sobrevivência em um modelo genético de cardiomiopatia (Roth, Bayat *et al.*, 2002) e após infarto do miocárdio (Takahashi, Tang *et al.*, 2006).

Em resumo, a geração e caracterização de modelos de camundongos geneticamente modificados têm possibilitado um grande avanço nos conhecimentos dos mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia da IC, e fornecendo importante contribuição para a identificação de possíveis alvos moleculares relevantes para a realização de novas abordagens terapêuticas.

Polimorfismos do receptor β -adrenérgico na hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca

O conhecimento do papel miopático da exacerbação do SNS na HAS e na IC revelaram que polimorfismos nos genes desses receptores podem influenciar o prognóstico do paciente. Até o presente momento, os resultados apresentados na literatura demonstram que os polimorfismos dos receptores β_1 AR e

β_2 AR não apresentam relação de causa-efeito com as doenças cardiovasculares, contudo tais polimorfismos podem afetar a resposta aos medicamentos, interferindo no prognóstico do paciente.

Polimorfismos de vários genes, incluindo os genes da via de sinalização β AR e do sistema renina-angiotensina, somados a fatores ambientais, podem influenciar a progressão da doença cardíaca. Liggett *et al.* (Liggett, Wagoner *et al.*, 1998; Liggett, 2000) têm demonstrado que os polimorfismos adrenérgicos não somente afetam a sinalização pelos receptores e a sensibilidade a agentes farmacológicos, como também na clínica do paciente.

Em humanos, têm sido identificadas duas importantes regiões polimórficas nos receptores β_1 AR. Um delas é a Ser⁴⁹Gly na região N-terminal extracelular, em que a presença do alelo Ser⁴⁹ parece estar associada a frequência cardíaca de repouso mais alta e, possivelmente, pressão arterial também mais elevada (Ranade, Jorgenson *et al.*, 2002). No entanto, outros estudos não encontraram associação do polimorfismo Ser⁴⁹Gly com a frequência cardíaca ou a pressão arterial (Karlsson, Lind *et al.*, 2004; Liu, Liu *et al.*, 2006). Da mesma forma, a distribuição alélica do polimorfismo Ser⁴⁹Gly tem sido associada a maior sobrevivência (redução do risco de morte em indivíduos com Gly⁴⁹) de pacientes com IC (Borjesson, Magnusson *et al.*, 2000). Estes achados parecem estar relacionados aos resultados obtidos por estudos *in vitro* que demonstraram aumento na dessensibilização e diminuição na expressão da variante Gly⁴⁹ (Levin, Marullo *et al.*, 2002; Rathz, Brown *et al.*, 2002), consistente com os achados de que o bloqueio ou a dessensibilização do receptor β_1 AR são respostas protetoras na IC (Bristow, 2000). Contudo, resultados contrastantes têm sido reportados na literatura, já que Podlowski *et al.* (Podlowski, Wenzel *et al.*, 2000) demonstraram que o polimorfismo Ser⁴⁹Gly é mais frequente em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática.

Um outro polimorfismo importante do receptor β_1 AR é o polimorfismo Arg³⁸⁹Gly no quarto domínio intracelular, o qual participa no acoplamento da proteína G. A variante Arg³⁸⁹ é três vezes mais efetiva que a variante Gly³⁸⁹ na ativação da AC (Mason, Moore *et al.*, 1999). De maneira interessante, a variante Gly³⁸⁹ é considerada o alelo controle, já que foi primeiramente clonada. Contudo, sua frequência na população caucasiana é de aproximadamente 27% (Liggett, 2000). Apesar dos dados obtidos sobre este polimorfismo, ainda faltam resultados mais convincentes. Em dois estudos caso controles foram encontrados aumento da prevalência do alelo Arg³⁸⁹ em pacientes hipertensos (Bengtsson, Melander *et al.*, 2001; Shioji, Kokubo *et al.*, 2004). Por outro lado, outros dois estudos não encontraram diferença na distribuição alélica do polimorfismo Arg³⁸⁹Gly em pacientes hipertensos e indivíduos controles (Ranade, Jorgenson *et al.*, 2002; Filigheddu, Reid *et al.*, 2004).

Em pacientes com IC, embora Tesson *et al.* (Tesson, Charron *et al.*, 1999) não tenham observado correlação direta entre o polimorfismo Arg³⁸⁹Gly e a IC, a variante mais recente, Arg³⁸⁹, mesmo quando expressa em baixos níveis no coração de ratos, induz IC, enquanto a variante Gly³⁸⁹ não (Mialet



Perez, Rathz *et al.*, 2003). De fato, as respostas aos antagonistas são maiores na variante Arg³⁸⁹ do que na variante Gly³⁸⁹ (Johnson, Zineh *et al.*, 2003; Miale Perez, Rathz *et al.*, 2003; Sofowora, Dishy *et al.*, 2003). Esse resultado é bastante interessante, já que os β -bloqueadores estão entre os principais agentes farmacológicos utilizados para o tratamento tanto da HAS quanto da IC. De maneira interessante, Johnson *et al.* estudaram o efeito anti-hipertensivo do β -bloqueador metoprolol em relação aos polimorfismos do receptor β_1 AR Ser⁴⁹Gly e Arg³⁸⁹Gly e, encontraram que pacientes homozigotos para o alelo Arg³⁸⁹ apresentaram uma redução significativamente maior na pressão arterial diastólica em 24 horas do que pacientes que possuíam um ou dois alelos Gly³⁸⁹ (Johnson, Zineh *et al.*, 2003). Eles também demonstraram que pacientes com o haplótipo Ser⁴⁹Ser/Arg³⁸⁹Arg apresentaram redução significativa na pressão arterial diastólica enquanto os pacientes com o haplótipo Ser⁴⁹Gly/Arg³⁸⁹Gly (não havia paciente homozigoto para o alelo Gly³⁸⁹ no estudo) não apresentaram redução da mesma (Johnson, Zineh *et al.*, 2003). Por outro lado, outros estudos realizados com os β -bloqueadores atenolol e bisoprolol não encontraram qualquer influência dos polimorfismos Ser⁴⁹Gly e/ou Arg³⁸⁹Gly nos efeitos anti-hipertensivos de tais medicamentos (Filigheddu, Reid *et al.*, 2004; Karlsson, Lind *et al.*, 2004).

O polimorfismo do receptor α_{2C} AR tem revelado um risco significativamente aumentado na progressão da IC, especialmente em negros americanos, quando o ganho da função do polimorfismo Arg³⁸⁹ do receptor β_1 AR está associado com a perda de função na variante deleção do receptor α_{2C} AR (inibição diminuída da liberação de noradrenalina nos terminais nervosos simpáticos, a qual é consistente com os achados obtidos em camundongos com deleção dos receptores α_{2A}/α_{2C} AR) (Small, Wagoner *et al.*, 2002). Interessante é que o polimorfismo Arg³⁸⁹ do receptor β_1 AR, por si só, não tem sido associado ao aumento do risco cardiovascular, contudo este polimorfismo aumenta significativamente o risco cardiovascular no indivíduo que apresenta a variante deleção do receptor α_{2C} AR. Esses resultados ressaltam a importância de se considerarem as combinações de polimorfismos individuais, os quais resultam em diversos haplótipos que ainda não foram detalhadamente investigados.

Assim, como recentemente revisado por Michel e Insel (Michel e Insel, 2003), resultados inconclusivos têm sido obtidos relativos ao polimorfismo do receptor β_1 AR. Novos trabalhos, considerando os haplótipos, serão necessários para definir o papel desses polimorfismos na doença cardíaca e na resposta aos agentes farmacológicos usados na terapia da HAS e da IC (Kirstein e Insel, 2004; Lohse, 2004).

Embora os receptores β_2 AR sejam menos expressos no coração quando comparados com os receptores β_1 AR, eles são mais numerosos em diversas outras regiões, incluindo os sítios vasculares, brônquico, músculo liso gastrointestinal, glândulas, leucócitos e hepatócitos; e, mais importante, os receptores β_2 AR são altamente polimórficos. Além disso, por mediar a vasodilatação e, conseqüentemente, contribuir para a regulação da pressão arterial fisiológica, os receptores β_2 AR têm sido considerados genes candidatos para HAS (Brodde, 2008).

A variante Tre¹⁶⁴Ile, rara e nunca homozigótica, foi associada à diminuição da capacidade de realização de exercício físico e da sobrevida em indivíduos portadores de IC (Liggett, Wagoner *et al.*, 1998; Wagoner, Craft *et al.*, 2000; Brodde, Buscher *et al.*, 2001). Esses resultados são consistentes com os resultados obtidos em camundongos transgênicos com o polimorfismo Tre¹⁶⁴Ile no coração (Turki, Lorenz *et al.*, 1996).

Em estudo realizado com uma grande população dinamarquesa, Sethi *et al.* encontraram em mulheres heterozigotas para o polimorfismo do receptor β_2 AR Tre¹⁶⁴Ile uma grande probabilidade de desenvolvimento de pressão arterial elevada, mas não observaram o mesmo em homens (Sethi, Tybjaerg-Hansen *et al.*, 2005). Por outro lado, Iaccarino *et al.* não encontraram nenhuma associação desse polimorfismo com a pressão arterial em pacientes hipertensos (Iaccarino, Lanni *et al.*, 2004).

Um outro polimorfismo associado com a IC é a variante Gln²⁷Gly no receptor β_2 AR. Recentemente foi reportado que pacientes portadores de IC homozigotos para o alelo Gln²⁷ eram menos responsivos ao β -bloqueador carvedilol quando comparados com pacientes que possuíam o alelo Glu²⁷ (Kaye, Smirk *et al.*, 2003). Este resultado sugere que o alelo Gln²⁷ tem grande influência na responsividade à terapia com β -bloqueador em pacientes com IC. Além disso, recentemente nós demonstramos que polimorfismos do receptor β_2 AR nos códons 16 e 27, especialmente em mulheres homozigotas para o haplótipo Arg¹⁶/Glu²⁷, apresentaram resposta vasodilatadora muscular ao estresse mental e ao exercício físico aumentada (Trombetta, Batalha *et al.*, 2005). Ainda não se sabe se esse resultado será reproduzido em pacientes com IC.

Diversos estudos têm investigado possíveis associações entre os polimorfismos Arg¹⁶Gly e Gln²⁷Glu do receptor β_2 AR com a HAS, em diversos grupos étnicos. No entanto, os resultados são bastante conflitantes, e, até o momento, parece que tais polimorfismos não são importantes para o desenvolvimento da HAS. Contudo, diferenças étnicas podem existir; assim, pode existir associação desses dois polimorfismos do receptor β_2 AR e a HAS em alguns grupos étnicos, mas não em outros (Hahntow, Koopmans *et al.*, 2006).

Os receptores α_1 AR, por regularem os sistemas vasculares cardíaco e periférico através da ativação simpática, também têm sido considerados participantes importantes na manutenção da homeostase da pressão arterial (Rudner, Berkowitz *et al.*, 1999). Uma região polimórfica importante desse receptor é a Arg³⁴⁷Cys, localizada na região C-terminal do receptor. A substituição do aminoácido arginina por um aminoácido cisteína na posição 347 pode modular a localização celular da proteína (Shibata, Hirasawa *et al.*, 1996). Embora a variante Cys³⁴⁹ pareça não ter efeito nas propriedades funcionais *in vitro* do receptor (Shibata, Hirasawa *et al.*, 1996) e os primeiros estudos não tenham encontrado associação entre esse polimorfismo e a HAS (Xie, Kim *et al.*, 1999), estudos recentes demonstraram que o alelo Cys³⁴⁷ está associado com menor prevalência de HAS na população chinesa (Gu, Ge *et al.*, 2006). Em estudo realizado na população brasileira, os autores demonstraram que apesar do alelo Cys³⁴⁷ apresentar um efeito discreto na população em geral, ele pode ser considerado um

marcador relevante de HAS em indivíduos abaixo de 45 anos de idade (Freitas, Pereira *et al.*, 2008).

Em resumo, a contribuição dos polimorfismos dos receptores β_1 AR e β_2 AR para o desenvolvimento e a progressão da HAS e da IC ainda precisa ser melhor investigada. Até o momento, parece claro que, nas doenças cardiovasculares, tais como HAS, doença da artéria coronária e IC, os polimorfis-

mos dos receptores β_1 AR e β_2 AR não são os principais, não apresentando relação causal com a doença; contudo, tais polimorfismos podem afetar a resposta aos medicamentos. Faltam estudos prospectivos com tamanho da amostra suficiente, bem como estudos que considerem os diversos e complexos haplótipos, utilizando a combinação de polimorfismos individuais.

Referências sugeridas

1. AHMED, S.H.; CLARK, L.L.; PENNINGTON, W.R.; *et al.* Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. **Circulation**, v. 113, n. 17, p. 2089–2096, 2006.
2. AKHTER, S.A.; MILANO, C.A.; SHOTWELL, K.F.; *et al.* Transgenic mice with cardiac overexpression of alpha1B-adrenergic receptors. In vivo alpha1-adrenergic receptor-mediated regulation of beta-adrenergic signaling. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 34, p. 21253–21259, 1997.
3. ALTMAN, J.D.; TRENDLENBURG, A.U.; MACMILLAN, L.; *et al.* Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in alpha2A-adrenergic receptor knockout mice. **Mol. Pharmacol.**, v. 56, n. 1, p. 154–161, 1999.
4. BENGTTSSON, K.; MELANDER, O.; ORHO-MELANDER, M.; *et al.* Polymorphism in the beta(1)-adrenergic receptor gene and hypertension. **Circulation**, v. 104, n. 2, p. 187–190, 2001.
5. BISOGNANO, J.D.; WEINBERGER, H.D.; BOHLMAYER, T.J.; *et al.* Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 32, n. 5, p. 817–830, 2000.
6. BÖRJESSON, M.; MAGNUSSON, Y.; HJALMARSSON, A.; *et al.* A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. **Eur. Heart. J.**, v. 21, n. 22, p. 1853–1858, 2000.
7. BRISTOW, M.R. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. **Circulation**, v. 101, n. 5, p. 558–569, 2000.
8. BRODDE, O. E. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, v. 22, n. 2, p. 107–125, 2008.
9. BRODDE, O.E.; BÜSCHER, R.; TELLKAMP, R.; *et al.* Blunted cardiac responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile beta(2)-adrenoceptors. **Circulation**, v. 103, n. 8, p. 1048–1050, 2001.
10. BRUM, P.C.; KOSEK, J.; PATTERSON, A.; *et al.* Abnormal cardiac function associated with sympathetic nervous system hyperactivity in mice. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 283, n. 5, p. H1838–H1845, 2002.
11. BYLUND, D.B.; EIKENBERG, D.C.; HIEBLE, J.P.; *et al.* International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. **Pharmacol. Rev.**, v. 46, n. 2, p. 121–136, 1994.
12. CAVALLI, A.; LATTION, A.L.; HUMMLER, E.; *et al.* Decreased blood pressure response in mice deficient of the alpha1b-adrenergic receptor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 94, n. 21, p. 11589–11594, 1997.
13. CHEN-IZU, Y.; WARD, C.W.; STARK, W. JR.; *et al.* Phosphorylation of RyR2 and shortening of RyR2 cluster spacing in spontaneously hypertensive rat with heart failure. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 293, n. 4, p. H2409–H2417, 2007.
14. CHESLEY, A.; LUNDBERG, M.S.; ASAI, T.; *et al.* The beta(2)-adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. **Circ. Res.**, v. 87, n. 12, p. 1172–1179, 2000.
15. CHIEN, K.R. Molecular medicine in genetically engineered animals: series introduction. **J. Clin. Invest.**, v. 97, n. 1, p. 2, 1996.
16. CHO, M.C.; RAO, M.; KOCH, W.J.; *et al.* Enhanced contractility and decreased beta-adrenergic receptor kinase-1 in mice lacking endogenous norepinephrine and epinephrine. **Circulation**, v. 99, n. 20, p. 2702–2707, 1999.
17. CHRUSCINSKI, A.J.; ROHRER, D.K.; SCHAUBLE, E.; *et al.* Targeted disruption of the beta2 adrenergic receptor gene. **J. Biol. Chem.**, v. 274, n. 24, p. 16694–16700, 1999.
18. CLELAND, J.G.; KHAND, A.; CLARK, A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? **Eur. Heart. J.**, v. 22, n. 8, p. 623–626, 2001.
19. COHN, J.N.; LEVINE, T.B.; OLIVARI, M.T.; *et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 311, n. 13, p. 819–823, 1984.
20. COMMUNAL, C.; SINGH, K.; PIMENTEL, D.R.; *et al.* Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. **Circulation**, v. 98, n. 13, p. 1329–1334, 1998.
21. COMMUNAL, C.; SINGH, K.; SAWYER, D.B.; *et al.* Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. **Circulation**, v. 100, n. 22, p. 2210–2212, 1999.
22. D'ANGELO, D.D.; SAKATA, Y.; LORENZ, J.N.; *et al.* Transgenic Ghalpaq overexpression induces cardiac contractile failure in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 94, n. 15, p. 8121–8126, 1997.
23. DEVIC, E.; XIANG, Y.; GOULD, D.; *et al.* Beta-adrenergic receptor subtype-specific signaling in cardiac myocytes from beta(1) and beta(2) adrenoceptor knockout mice. **Mol. Pharmacol.**, v. 60, n. 3, p. 577–583, 2001.
24. ENGELHARDT, S.; BOKNIK, P.; KELLER, U.; *et al.* Early impairment of calcium handling and altered expression of junctin in hearts of mice overexpressing the beta1-adrenergic receptor. **Faseb J.**, v. 15, n. 14, p. 2718–2720, 2001.
25. ENGELHARDT, S.; HEIN, L.; DYACHENKOW, V.; *et al.* Altered calcium handling is critically involved in the cardiotoxic effects of chronic beta-adrenergic stimulation. **Circulation**, v. 109, n. 9, p. 1154–1160, 2004.
26. ENGELHARDT, S.; HEIN, L.; KELLER, U.; *et al.* Inhibition of Na(+)-H(+) exchange prevents hypertrophy, fibrosis, and heart failure in beta(1)-adrenergic receptor transgenic mice. **Circ. Res.**, v. 90, n. 7, p. 814–819, 2002.
27. ENGELHARDT, S.; HEIN, L.; WIESMANN, F.; *et al.* Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 96, n. 12, p. 7059–7064, 1999.
28. ESCHENHAGEN, T.; MENDE, U.; DIEDERICH, M.; *et al.* Long term beta-adrenoceptor-mediated up-regulation of Gi alpha and G(o) alpha mRNA levels and pertussis toxin-sensitive guanine nucleotide-binding proteins in rat heart. **Mol. Pharmacol.**, v. 42, n. 5, p. 773–783, 1992.
29. FELDMAN, A.M.; CATES, A.E.; VEAZEY, W.B.; *et al.* Increase of the 40,000-mol wt pertussis toxin substrate (G protein) in the failing human heart. **J. Clin. Invest.**, v. 82, n. 1, p. 189–197, 1988.
30. FILIGHEDDU, F.; REID, J.E.; TROFFA, C.; *et al.* Genetic polymorphisms of the beta-adrenergic system: association with essential hypertension and response to beta-blockade. **Pharmacogenomics J.**, v. 4, n. 3, p. 154–160, 2004.
31. FREITAS, S.R.; PEREIRA, A.C.; FLORIANO, M.S.; *et al.* Association of alpha1a-adrenergic receptor polymorphism and blood pressure phenotypes in the Brazilian population. **BMC Cardiovasc. Disord.**, v. 8, p. 40, 2008.
32. GADDAM, K.K.; VERMA, A.; THOMPSON, M.; *et al.* Hypertension and cardiac failure in its various forms. **Med. Clin. North Am.**, v. 93, n. 3, p. 665–680, 2009.
33. GENG, Y.J.; ISHIKAWA, Y.; VATNER, D.E.; *et al.* Apoptosis of cardiac myocytes in Gsalpha transgenic mice. **Circ. Res.**, v. 84, n. 1, p. 34–42, 1999.
34. GERHARDSTEIN, B.L.; PURI, T.S.; CHIEN, A.J.; *et al.* Identification of the sites phosphorylated by cyclic AMP-dependent protein kinase on the beta 2 subunit of L-type voltage-dependent calcium channels. **Biochemistry**, v. 38, n. 32, p. 10361–10370, 1999.
35. GRUPP, I.L.; LORENZ, J.N.; WALSH, R.A.; *et al.* Overexpression of alpha1B-adrenergic receptor induces left ventricular dysfunction in the absence of hypertrophy. **Am. J. Physiol.**, v. 275, n. 4 Pt 2, p. H1338–H1350, 1998.
36. GU, D.; GE, D.; SNIEDER, H.; *et al.* Association of alpha1A adrenergic receptor gene variants on chromosome 8p21 with human stage 2 hypertension. **J. Hypertens.**, v. 24, n. 6, p. 1049–1056, 2006.
37. HAHNTOW, I.N.; KOOPMANS, R.P.; MICHEL, M.C. The beta2-adrenoceptor gene and hypertension: is it the promoter or the coding region or neither? **J. Hypertens.**, v. 24, n. 6, p. 1003–1007, 2006.
38. HAJJAR, R.J.; MÜLLER, F.U.; SCHMITZ, W.; *et al.* Molecular aspects of adrenergic signal transduction in cardiac failure. **J. Mol. Med.**, v. 76, n. 11, p. 747–755, 1998.
39. HARDING, V.B.; JONES, L.R.; LEFKOWITZ, R.J.; *et al.* Cardiac beta ARK1 inhibition prolongs survival and augments beta blocker therapy in a mouse model of severe heart failure. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 98, n. 10, p. 5809–5814, 2001.
40. HEIN, L.; LIMBIRD, L.E.; EGLEN, R.M.; *et al.* Gene substitution/knockout to delineate the role of alpha 2-adrenoceptor subtypes in mediating central effects of catecholamines and imidazolines. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 881, p. 265–271, 1999.
41. IACCARINO, G.; LANNI, F.; CIPOLLETTA, E.; *et al.* The Glu27 allele of the beta2 adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension. **J. Hypertens.**, v. 22, n. 11, p. 2117–2122, 2004.
42. ISHIKAWA, Y.; SOROTA, S.; KIUCHI, K.; *et al.* Downregulation of adenylyl cyclase types V and VI mRNA levels in pacing-induced heart failure in dogs. **J. Clin. Invest.**, v. 93, n. 5, p. 2224–2229, 1994.
43. IWASE, M.; BISHOP, S.P.; UECHI, M.; *et al.* Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac GS alpha overexpression. **Circ. Res.**, v. 78, n. 4, p. 517–524, 1996.
44. JABER, M.; KOCH, W.J.; ROCKMAN, H.; *et al.* Essential role of beta-adrenergic receptor kinase 1 in cardiac development and function. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 93, n. 23, p. 12974–12979, 1996.



45. JANSSEN, P.M.; SCHILLINGER, W.; DONAHUE, J.K.; *et al.* Intracellular beta-blockade: overexpression of Galpha(i2) depresses the beta-adrenergic response in intact myocardium. **Cardiovasc. Res.**, v. 55, n. 2, p. 300–308, 2002.
46. JOHNSON, J.A.; ZINEH, I.; PUCKETT, B.J.; *et al.* Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 74, n. 1, p. 44–52, 2003.
47. KARLSSON, J.; LIND, L.; HALLBERG, P.; *et al.* Beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to beta1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension. **Clin. Cardiol.**, v. 27, n. 6, p. 347–350, 2004.
48. KATZ, A.M. Proliferative signaling and disease progression in heart failure. **Circ. J.**, v. 66, n. 3, p. 225–231, 2002.
49. KATZ, A.M. Heart failure: a hemodynamic disorder complicated by maladaptive proliferative responses. **J. Cell. Mol. Med.**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2003.
50. KAUMANN, A.J. Some aspects of heart beta adrenoceptor function. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, v. 5, n. 3, p. 549–560, 1991.
51. KAYE, D.M.; SMIRK, B.; WILLIAMS, C.; *et al.* Beta-adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. **Pharmacogenetics**, v. 13, n. 7, p. 379–382, 2003.
52. KIRSTEIN, S.L.; INSEL, P.A. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, n. 1, p. 31–52, 2004.
53. KOCH, W.J.; ROCKMAN, H.A.; SAMAMA, P.; *et al.* Cardiac function in mice overexpressing the beta-adrenergic receptor kinase or a betaARK inhibitor. **Science**, v. 268, n. 5215, p. 1350–1353, 1995.
54. KUNST, G.; KRESS, K.R.; GRUEN, M.; *et al.* Myosin binding protein C, a phosphorylation-dependent force regulator in muscle that controls the attachment of myosin heads by its interaction with myosin S2. **Circ. Res.**, v. 86, n. 1, p. 51–58, 2000.
55. LADER, A.S.; XIAO, Y.F.; ISHIKAWA, Y.; *et al.* Cardiac Gsalpha overexpression enhances L-type calcium channels through an adenylyl cyclase independent pathway. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 95, n. 16, p. 9669–9674, 1998.
56. LEMIRE, I.; ALLEN, B.G.; RINDT, H.; *et al.* Cardiac-specific overexpression of alpha1BAR regulates betaAR activity via molecular crosstalk. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 30, n. 9, p. 1827–1839, 1998.
57. LEVIN, M.C.; MARULLO, S.; MUNTANER, O.; *et al.* The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 34, p. 30429–30435, 2002.
58. LIGGETT, S.B. Pharmacogenetics of beta1- and beta2-adrenergic receptors. **Pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 167–173, 2000.
59. LIGGETT, S.B.; WAGONER, L.E.; CRAFT, L.L.; *et al.* The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. **J. Clin. Invest.**, v. 102, n. 8, p. 1534–1539, 1998.
60. LIU, J.; LIU, Z.Q.; YU, B.N.; *et al.* Beta1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 80, n. 1, p. 23–32, 2006.
61. LOHSE, M.J. Beta-adrenoceptor polymorphisms and heart failure. **Trends Mol. Med.**, v. 10, n. 2, p. 55–58, 2004.
62. LOHSE, M.J.; ENGELHARDT, S.; ESCHENHAGEN, T. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? **Circ. Res.**, v. 93, n. 10, p. 896–906, 2003.
63. LOHSE, M.J.; VILARDAGA, J.P.; BÜNEMANN, M. Direct optical recording of intrinsic efficacy at a G protein-coupled receptor. **Life Sci.**, v. 74, n. 2–3, p. 397–404, 2003.
64. LOWES, B.D.; GILBERT, E.M.; ABRAHAM, W.T.; *et al.* Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, n. 18, p. 1357–1365, 2002.
65. MACMILLAN, L.B.; HEIN, L.; SMITH, M.S.; *et al.* Central hypotensive effects of the alpha2a-adrenergic receptor subtype. **Science**, v. 273, n. 5276, p. 801–803, 1996.
66. MANN, D.L.; KENT, R.L.; PARSONS, B.; *et al.* Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. **Circulation**, v. 85, n. 2, p. 790–804, 1992.
67. MARX, S.O.; REIKEN, S.; HISAMATSU, Y.; *et al.* PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. **Cell**, v. 101, n. 4, p. 365–376, 2000.
68. MASON, D.A.; MOORE, J.D.; GREEN, S.A.; *et al.* A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. **J. Biol. Chem.**, v. 274, n. 18, p. 12670–12674, 1999.
69. MATSUDA, J.J.; LEE, H.; SHIBATA, E.F. Enhancement of rabbit cardiac sodium channels by beta-adrenergic stimulation. **Circ. Res.**, v. 70, n. 1, p. 199–207, 1992.
70. MCCLOSKEY, D.T.; TURCATO, S.; WANG, G.Y.; *et al.* Expression of a G-coupled receptor in the heart causes impaired Ca²⁺ handling, myofilament injury, and dilated cardiomyopathy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 294, n. 1, p. H205–212, 2008.
71. MCCLOSKEY, D.T.; TURNBULL, L.; SWIGART, P.; *et al.* Abnormal myocardial contraction in alpha(1A)- and alpha(1B)-adrenoceptor double-knockout mice. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 35, n. 10, p. 1207–1216, 2003.
72. MENDE, U.; KAGEN, A.; MEISTER, M.; *et al.* Signal transduction in atria and ventricles of mice with transient cardiac expression of activated G protein alpha(q). **Circ. Res.**, v. 85, n. 11, p. 1085–1091, 1999.
73. MIALET PEREZ, J.; RATHZ, D.A.; PETRASHEVSKAYA, N.N.; *et al.* Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. **Nat. Med.**, v. 9, n. 10, p. 1300–1305, 2003.
74. MICHEL, M.C.; INSEL, P.A. Receptor gene polymorphisms: lessons on functional relevance from the beta 1-adrenoceptor. **Br. J. Pharmacol.**, v. 138, n. 2, p. 279–282, 2003.
75. MILANO, C.A.; ALLEN, L.F.; ROCKMAN, H.A.; *et al.* Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta 2-adrenergic receptor. **Science**, v. 264, n. 5158, p. 582–586, 1994.
76. MOLINA, E.J.; GUPTA, D.; PALMA, J.; *et al.* Right ventricular beneficial effects of beta adrenergic receptor kinase inhibitor (betaARKct) gene transfer in a rat model of severe pressure overload. **Biomed. Pharmacother.**, v. 63, n. 5, p. 331–336, 2009.
77. MONCRIEFF, J.; LINDSAY, M.M.; DUNN, F.G. Hypertensive heart disease and fibrosis. **Curr. Opin. Cardiol.**, v. 19, n. 4, p. 326–331, 2004.
78. MORISCO, C.; ZEBROWSKI, D.C.; VATNER, D.E.; *et al.* Beta-adrenergic cardiac hypertrophy is mediated primarily by the beta(1)-subtype in the rat heart. **J. Mol. Cell Cardiol.**, v. 33, n. 3, p. 561–573, 2001.
79. NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.U.; TINUCCI, T.; *et al.* Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 280, n. 3, p. H1286–1292, 2001.
80. NEUMANN, J.; SCHMITZ, W.; SCHOLZ, H.; *et al.* Increase in myocardial Gi-proteins in heart failure. **Lancet**, v. 2, n. 8617, p. 936–937, 1988.
81. NIIZEKI, T.; TAKEISHI, Y.; KITAHARA, T.; *et al.* Diacylglycerol kinase-epsilon restores cardiac dysfunction under chronic pressure overload: a new specific regulator of Galpha(q) signaling cascade. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 295, n. 1, p. H245–255, 2008.
82. O'CONNELL, T.D.; ISHIZAKA, S.; NAKAMURA, A.; *et al.* The alpha(1A/C)- and alpha(1B)-adrenergic receptors are required for physiological cardiac hypertrophy in the double-knockout mouse. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 11, p. 1783–1791, 2003.
83. PACKER, M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 20, n. 1, p. 248–254, 1992.
84. PATTERSON, A.J.; ZHU, W.; CHOW, A.; *et al.* Protecting the myocardium: a role for the beta2 adrenergic receptor in the heart. **Crit. Care Med.**, v. 32, n. 4, p. 1041–1048, 2004.
85. PING, P.; HAMMOND, H.K. Diverse G protein and beta-adrenergic receptor mRNA expression in normal and failing porcine hearts. **Am. J. Physiol.**, v. 267, n. 5 Pt 2, p. H2079–2085, 1994.
86. PODLOWSKI, S.; WENZEL, K.; LUTHER, H.P.; *et al.* Beta1-adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? **J. Mol. Med.**, v. 78, n. 2, p. 87–93, 2000.
87. PORT, J.D.; BRISTOW, M.R. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 33, n. 5, p. 887–905, 2001a.
88. PORT, J.D.; BRISTOW, M.R. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 33, n. 5, p. 887–905, 2001b.
89. POST, S.R.; HAMMOND, H.K.; INSEL, P.A. Beta-adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 39, p. 343–360, 1999.
90. RANADE, K.; JORGENSEN, E.; SHEU, W.H.; *et al.* A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 70, n. 4, p. 935–942, 2002.
91. RATHZ, D.A.; BROWN, K.M.; KRAMER, L.A.; *et al.* Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 39, n. 2, p. 155–160, 2002.
92. RAU, T.; NOSE, M.; REMMERS, U.; *et al.* Overexpression of wild-type Galpha(i)-2 suppresses beta-adrenergic signaling in cardiac myocytes. **Faseb J**, v. 17, n. 3, p. 523–525, 2003.
93. REDFERN, C.H.; DEGTAREV, M.Y.; KWA, A.T.; *et al.* Conditional expression of a Gi-coupled receptor causes ventricular conduction delay and a lethal cardiomyopathy. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 97, n. 9, p. 4826–4831, 2000.
94. REIKEN, S.; GABURJAKOVA, M.; GUATIMOSIM, S.; *et al.* Protein kinase A phosphorylation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) in normal and failing hearts. Role of phosphatases and response to isoproterenol. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 1, p. 444–453, 2003.
95. REITER, M. Calcium mobilization and cardiac inotropic mechanisms. **Pharmacol. Rev.**, v. 40, n. 3, p. 189–217, 1988.
96. ROCKMAN, H.A.; CHIEN, K.R.; CHOI, D.J.; *et al.* Expression of a beta-adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 95, n. 12, p. 7000–7005, 1998.
97. ROHRER, D.K.; DESAI, K.H.; JASPER, J.R.; *et al.* Targeted disruption of the mouse beta1-adrenergic receptor gene: developmental and cardiovascular effects. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 93, n. 14, p. 7375–7380, 1996.
98. ROKOSH, D.G.; SIMPSON, P.C. Knockout of the alpha 1A/C-adrenergic receptor subtype: the alpha 1A/C is expressed in resistance arteries and is required to maintain arterial blood pressure. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, n. 14, p. 9474–9479, 2002.
99. RONA, G. Catecholamine cardiotoxicity. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 17, n. 4, p. 291–306, 1985.
100. ROTH, D.M.; BAYAT, H.; DRUMM, J.D.; *et al.* Adenylyl cyclase increases survival in cardiomyopathy. **Circulation**, v. 105, n. 16, p. 1989–1994, 2002.



101. ROTH, D.M.; GAO, M.H.; LAI, N.C.; *et al.* Cardiac-directed adenylyl cyclase expression improves heart function in murine cardiomyopathy. **Circulation**, v. 99, n. 24, p. 3099–3102, 1999.
102. RUDNER, X.L.; BERKOWITZ, D.E.; BOOTH, J.V.; *et al.* Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age. **Circulation**, v. 100, n. 23, p. 2336–2343, 1999.
103. SAKATA, Y.; HOIT, B.D.; LIGGETT, S.B.; *et al.* Decompensation of pressure-overload hypertrophy in G alpha q-overexpressing mice. **Circulation**, v. 97, n. 15, p. 1488–1495, 1998.
104. SCHWINGER, R.H.; MÜNCH, G.; BÖLCK, B.; *et al.* Reduced Ca(2+)-sensitivity of SERCA 2a in failing human myocardium due to reduced serin-16 phospholamban phosphorylation. **J. Mol. Cell Cardiol.**, v. 31, n. 3, p. 479–491, 1999.
105. SETHI, A.A.; TYBJAERG-HANSEN, A.; JENSEN, G.B.; *et al.* 164Ile allele in the beta2-Adrenergic receptor gene is associated with risk of elevated blood pressure in women. The Copenhagen City Heart Study. **Pharmacogenet. Genomics**, v. 15, n. 9, p. 633–645, 2005.
106. SHIBATA, K.; HIRASAWA, A.; MORIYAMA, N.; *et al.* Alpha 1a-adrenoceptor polymorphism: pharmacological characterization and association with benign prostatic hypertrophy. **Br. J. Pharmacol.**, v. 118, n. 6, p. 1403–1408, 1996.
107. SHIOJI, K.; KOKUBO, Y.; MANNAMI, T.; *et al.* Association between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study. **Hypertens. Res.**, v. 27, n. 1, p. 31–37, 2004.
108. SIMMERMAN, H. K.; JONES, L.R. Phospholamban: protein structure, mechanism of action, and role in cardiac function. **Physiol. Rev.**, v. 78, n. 4, p. 921–947, 1998.
109. SIMPSON, P.C.; KARIYA, K.; KARNS, L.R.; *et al.* Adrenergic hormones and control of cardiac myocyte growth. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 104, n. 1-2, p. 35–43, 1991.
110. SMALL, K.M.; WAGONER, L.E.; LEVIN, A.M.; *et al.* Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, n. 15, p. 1135–1142, 2002.
111. SOFOWORA, G.G.; DISHY, V.; MUSZKAT M.; *et al.* A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 73, n. 4, p. 366–371, 2003.
112. STOKES J. 3RD.; KANNEL, W.B.; WOLF, P.A.; *et al.* Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study–30 years of follow-up. **Hypertension**, v. 13, n. 5 Suppl, May, p. 113-8, 1989.
113. SULAKHE, P.V.; VO, X.T. Regulation of phospholamban and troponin-I phosphorylation in the intact rat cardiomyocytes by adrenergic and cholinergic stimuli: roles of cyclic nucleotides, calcium, protein kinases and phosphatases and depolarization. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 149–150, p. 103–126, 1995.
114. TACHIBANA, H.; NAGA PRASAD, S.V.; LEFKOWITZ, R.J.; *et al.* Level of beta-adrenergic receptor kinase 1 inhibition determines degree of cardiac dysfunction after chronic pressure overload-induced heart failure. **Circulation**, v. 111, n. 5, p. 591–597, 2005.
115. TAKAHASHI, T.; TANG, T.; LAI, N.C.; *et al.* Increased cardiac adenylyl cyclase expression is associated with increased survival after myocardial infarction. **Circulation**, v. 114, n. 5, p. 388–396, 2006.
116. TANOUE, A.; KOSHIMIZU, T.A.; TSUJIMOTO, G. Transgenic studies of alpha(1)-adrenergic receptor subtype function. **Life Sci.**, v. 71, n. 19, p. 2207–2215, 2002.
117. TENDER, M. The epidemiology of heart failure. **J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.**, v. 5, Suppl 1, p. S2–S6, 2004.
118. TEPE, N. M.; B. LIGGETT. Transgenic replacement of type V adenylyl cyclase identifies a critical mechanism of beta-adrenergic receptor dysfunction in the G alpha q overexpressing mouse. **FEBS Lett.**, v. 458, n. 2, p. 236–240, 1999.
119. TESSON, F.; CHARRON, P.; PEUCHMAURD, M.; *et al.* Characterization of a unique genetic variant in the beta1-adrenoceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy. CARDIGENE Group. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 31, n. 5, p. 1025–1032, 1999.
120. TROMBETTA, I.C.; BATALHA, L.T.; RONDON, M.U.; *et al.* Gly16 + Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. **J. Appl. Physiol.**, v. 98, n. 3, p. 787–794, 2005.
121. TURKI, J.; LORENZ, J.N.; GREEN, S.A.; *et al.* Myocardial signaling defects and impaired cardiac function of a human beta 2-adrenergic receptor polymorphism expressed in transgenic mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 93, n. 19, p. 10483–10488, 1996.
122. TURNBULL, L.; MCCLOSKEY, D.T.; O’CONNELL, T.D.; *et al.* Alpha 1-adrenergic receptor responses in alpha 1AB-AR knockout mouse hearts suggest the presence of alpha 1D-AR. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 284, n. 4, p. H1104–H1109, 2003.
123. WAGONER, L.E.; CRAFT, L.L.; SINGH, B.; *et al.* Polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. **Circ. Res.**, v. 86, n. 8, p. 834–840, 2000.
124. WALLUKAT, G. The beta-adrenergic receptors. **Herz**, v. 27, n. 7, p. 683–690, 2002.
125. WALLUKAT, G.; PODŁOWSKI, S.; NISSEN, E.; *et al.* Functional and structural characterization of anti-beta1-adrenoceptor autoantibodies of spontaneously hypertensive rats. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 251, n. 1–2, Sep, p. 67–75, 2003.
126. WEHRENS, X.H.; LEHNART S.E.; MARKS, A.R. Intracellular calcium release and cardiac disease. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 67, p. 69–98, 2005.
127. WEIL, J.; SCHUNKERT H. Pathophysiology of chronic heart failure. **Clin. Res. Cardiol.**, v. 95, Suppl 4, p. 1–15; quiz 16-7, 2006.
128. XIAO, R.P. Cell logic for dual coupling of a single class of receptors to G(s) and G(i) proteins. **Circ. Res.**, v. 87, n. 8, p. 635–637, 2000.
129. XIAO, R.P. Beta-adrenergic signaling in the heart: dual coupling of the beta2-adrenergic receptor to G(s) and G(i) proteins. **Sci. STKE**, v. 2001, n. 104, p. RE15.
130. XIAO, R.P.; ZHU, W.; ZHENG, M.; *et al.* Subtype-specific beta-adrenoceptor signaling pathways in the heart and their potential clinical implications. **Trends Pharmacol Sci**, v. 25, n. 7, p. 358–365, 2004.
131. XIE, H.G.; KIM, R.B.; STEIN, C.M.; *et al.* Alpha1A-adrenergic receptor polymorphism: association with ethnicity but not essential hypertension. **Pharmacogenetics**, v. 9, n. 5, p. 651–656, 1999.
132. YANO, M.; YAMAMOTO, T.; KOBAYASHI, S.; *et al.* Role of ryanodine receptor as a Ca(2+) regulatory center in normal and failing hearts. **J. Cardiol.**, v. 53, n. 1, p. 1–7, 2009.
133. ZAUGG, M.; XU, W.; LUCCHINETTI, E.; *et al.* Beta-adrenergic receptor subtypes differentially affect apoptosis in adult rat ventricular myocytes. **Circulation**, v. 102, n. 3, p. 344–350, 2000.
134. ZHAO, X.L.; GUTIERREZ, L.M.; CHANG, C.F.; *et al.* The alpha 1-subunit of skeletal muscle L-type Ca channels is the key target for regulation by A-kinase and protein phosphatase-1C. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 198, n. 1, p. 166–173, 1994.
135. ZHU, W.Z.; ZHENG, M.; KOCH, W.J.; *et al.* Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 98, n. 4, p. 1607–1612, 2001.
136. ZUSCIK, M.J.; CHALOTHORN, D.; HELLARD, D.; *et al.* Hypotension, autonomic failure, and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing the alpha 1B-adrenergic receptor. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 17, p. 13738–13743, 2001.



CASO CLÍNICO

Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca

Hypertension and heart failure

Comentários:

João Carlos Hueb*

Professor Assistente-Doutor da
Disciplina de Cardiologia da
Faculdade de Medicina de
Botucatu – UNESP

Luis Cuadrado Martin

Professor Assistente-Doutor da
Disciplina de Nefrologia da
Faculdade de Medicina de
Botucatu – UNESP

**Roberto Jorge da Silva
Franco**

Professor Adjunto da Disciplina
de Nefrologia da Faculdade de
Medicina de Botucatu – UNESP

Resumo

Descreve-se um caso de portador de hipertensão arterial de longa data, que evoluiu para insuficiência cardíaca depois de 15 anos de história. Discutem-se os aspectos relacionados ao diagnóstico etiológico da insuficiência cardíaca, valorizando-se o quadro clínico e os exames complementares, tais como eletrocardiografia, radiografia do tórax, ecocardiografia e cintilografia cardíaca. O tratamento da insuficiência cardíaca foi guiado pelo quadro clínico, que definiu a classe funcional (New York Heart Association), e pelo ecocardiograma, que revelou a presença de disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e o grau dessa disfunção. Com os exames laboratoriais, foi acompanhada a função renal durante o tratamento, valorizando-se, principalmente, os níveis de creatinina e do potássio sérico, tendo em vista a possibilidade de agravamento da disfunção renal quando da utilização de diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina no tratamento da insuficiência cardíaca. Finalmente foi definida a melhor opção terapêutica no momento da alta.

Abstract

This case describes a patient with long-lasting hypertension that evolved into heart failure, after 15 years of history. The diagnostic and etiology of heart failure are discussed highlighting clinical findings and the complementary exams such as: electrocardiogram, thorax X-ray, echocardiography and cardiac scintillography. The treatment of the heart failure was guided by the clinical findings, which defined the functional class (New York Heart Association), and by the echocardiogram, which revealed the presence of left ventricle systolic and diastolic dysfunction and the degree of the dysfunction. Special attention was given to renal function concerning to the possible alterations of creatinine and potassium levels by medications used to treat heart failure, mainly converting enzyme inhibitors and diuretics. Finally the best therapeutic option was adjusted at the moment of hospitalization discharge in this particularly case.

Palavras-chave: hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, inibidor da enzima conversora.

Key words: arterial hypertension, heart failure, converting enzyme inhibitor.

Introdução

A insuficiência cardíaca é o desfecho comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde. Trata-se de um problema epidêmico em progressão. No ano de 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no SUS, e dentre elas, a insuficiência cardíaca foi a causa mais prevalente dessas internações¹.

A hipertensão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular, apresentando custos médicos e socioeco-

nômicos elevados, decorrentes, principalmente, das suas complicações, tais como doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular periférica. No Brasil, a principal etiologia da insuficiência cardíaca é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial: a prevalência dessa última causa, em algumas cidades do país, varia de 22% a 44%². O tratamento adequado da hipertensão arterial é de fundamental importância, uma vez que ela pode promover alterações estruturais no ventrículo esquerdo,

*Endereço para correspondência:

Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu -
UNESP – Campus da UNESP –
Distrito de Rubião Jr.
18618-970 – Botucatu – SP
E-mail: jchueb@uol.com.br

Caso clínico estudado no HC da Faculdade
de Medicina de Botucatu – UNESP
Recebido em 17/07/2009.
Aceito em 18/08/2009.

acompanhadas ou não de isquemia miocárdica, que contribuem decisivamente para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Caso clínico

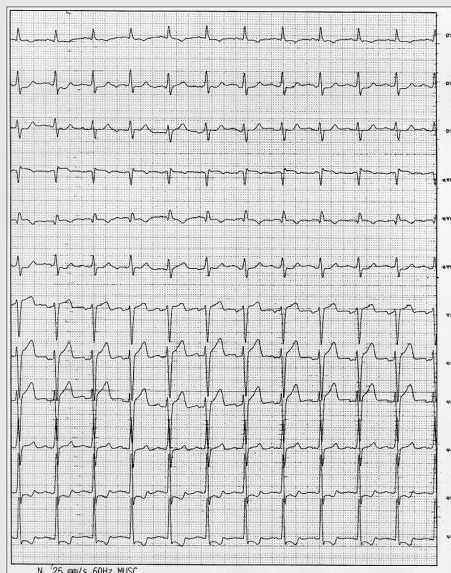
Paciente masculino de 68 anos, com hipertensão arterial há 15 anos, tratado no centro de saúde de sua cidade com hidroclorotiazida, na dose de 25 mg uma vez ao dia, e Nifedipina 20 mg, duas vezes ao dia. O paciente informava que vinha passando bem, com níveis pressóricos controlados, embora tomasse a medicação com certa irregularidade. Há quatro meses começou a apresentar dispneia aos moderados esforços, a qual piorou progressivamente até ser desencadeada por pequenos esforços, evoluindo para ortopneia nos últimos dias.

O exame físico (05/02/2009) revelou *ictus* impulsivo, palpável no sexto espaço intercostal, a 4 cm à esquerda da linha hemiclavicular. A pressão arterial era de 160/110 mmHg e o pulso, de 120 bpm. À ausculta cardíaca, as bulhas eram rítmicas, com a segunda bulha hiperfonética no foco aórtico, notando-se, no foco mitral, a presença de terceira bulha e um sopro sistólico suave com 2+ (4) de intensidade, irradiado para a axila. O exame dos pulmões revelou a presença de crepitações finas nas bases pulmonares. O restante do exame físico não mostrou alterações.

O eletrocardiograma (05/02/2009) revelou ritmo sinusal com frequência cardíaca de 112 bpm, ÂQRS a 0°, sinais de sobrecarga atrial esquerda e sobrecarga ventricular esquerda tipo sistólica (onda T invertida e ST infradesnivelado em V5 e V6) e, à radiografia de tórax, notaram-se sinais de congestão pulmonar e cardiomegalia às custas do ventrículo esquerdo.

Ao ecocardiograma (05/02/2009) foram obtidos os seguintes dados: diâmetro do átrio esquerdo de 47 mm, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de 64 mm e sistólico de 55 mm, espessura do septo interventricular e da parede posterior de 12 mm e fração de ejeção estimada em 38% pelo método de Simpson e a dP/dT , 720 mm Hg/s. A análise da função diastólica pelo

FIGURA 1



Eletrocardiograma evidenciando sinais de sobrecarga de átrio esquerdo e sobrecarga sistólica do ventrículo esquerdo.

Doppler mostrou que a onda E do fluxo-grama mitral tinha uma velocidade máxima de 60 cm/s e a onda A, 40 cm/s, e ao Doppler tecidual notou-se uma onda

E' com velocidade máxima de 3 cm/s e onda A' com velocidade máxima de 10 cm/s, com relação E/E' de 20. A valva mitral, embora apresentasse morfologia normal, exibiu insuficiência moderada.

Os exames laboratoriais (05/02/2009) revelaram glicemia de 88 mg/dL, ureia de 50 mg/dL, creatinina de 1,6 mg/dL, sódio de 140 mEq/l, potássio de 4,4 mEq/l, CKMB de 12 U/l, troponina (TnT) de 0,04 ng/ml e hemograma sem anormalidades.

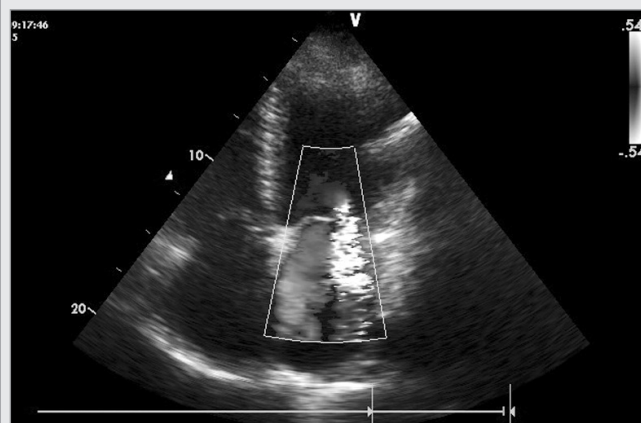
O paciente foi medicado (05/02/2009) com furosemida, uma ampola EV de 12/12 h; captopril, um comprimido de 25 mg de 8/8 h; digoxina de 0,25 mg e espironolactona de 25 mg, um comprimido de cada ao dia.

No dia seguinte (06/02/2009), já se notava sensível melhora da dispneia, com tolerância ao decúbito e redução das crepitações nas bases pulmonares. A diurese medida foi de 2.500 ml, a pressão arterial sofreu redução para 140/100 mmHg e o pulso para 100 bpm. Nessa ocasião, o captopril foi aumentado para 50 mg três vezes ao dia, a furosemida passou a ser

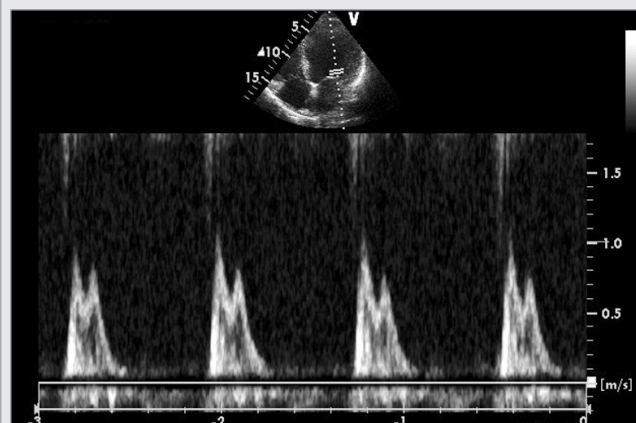
FIGURA 2



RX de tórax em PA mostrando sinais de congestão pulmonar e aumento de área cardíaca, às custas do ventrículo esquerdo.

**FIGURA 3**

Ecocardiograma evidenciando insuficiência mitral ao Doppler a cores.

FIGURA 4

Fluxograma mitral ao Doppler, com relação E/A pseudonormalizada.

administrada por via oral, na dose de um comprimido de 40 mg, três vezes ao dia; a digoxina e a espironolactona foram mantidas na dose de um comprimido ao dia.

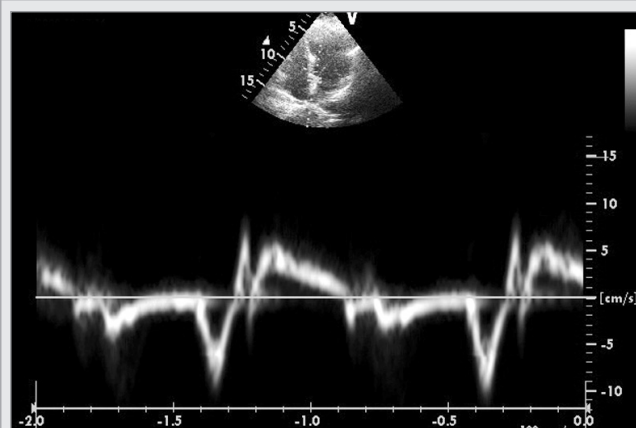
Dois dias após (08/02/2009), o paciente continuava bem, com ausculta pulmonar normal, pressão arterial de 130/90 mmHg e pulso de 80 bpm. Nesse dia, os exames laboratoriais revelaram uma creatinina sérica de 2 mg/dL, potássio de 5,1 mEq/l e sódio de 138 mEq/l. A furosemida foi reduzida para um comprimido duas vezes ao dia e os demais medicamentos foram mantidos na mesma dose. E, no dia seguinte (09/02/2009), foi realizada uma cintilografia cardíaca com dipiridamol que revelou uma perfusão miocárdica normal.

Cinco dias após (14/02/2009), a semiologia pulmonar era normal, a pressão arterial, de 120/90 mmHg, e o pulso, de 80 bpm. Os exames laboratoriais revelaram uma creatinina de 1,9 mg/dL, potássio de 5,2 mEq/l e sódio de 136 mEq/l, ocasião em que foi introduzido o carvedilol, na dose de um comprimido de 3,125 mg de 12/12 horas. No dia seguinte, decidiu-se pela alta hospitalar com a seguinte medicação: captopril, um comprimido de 50 mg de 8/8 horas; digoxina, 1/2 comprimido de 0,25 mg ao dia; furosemida, um comprimido de 40 mg ao dia; espironolactona, um comprimido de 25 mg ao dia, e carvedilol na dose 1 comprimido de 3,125 mg de 12/12 horas.

Discussão

O diagnóstico firmado no momento da internação foi de insuficiência cardíaca com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e classe funcional IV (NYHA). O ecocardiograma revelou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo era de 38% e a dp/dt , 720 mmHg/s, caracterizando disfunção sistólica moderada. A análise da função diastólica mostrou que o fluxograma mitral estava pseudonormalizado, com Doppler tissular evidenciando inversão da relação E'/A' (disfunção diastólica tipo II) e relação E/E' de 20 mostrando que a pD_2 do ventrículo esquerdo era superior a 15 mmHg³.

O tratamento instituído teve como objetivo melhorar os sintomas devido à classe funcional IV (furosemida, digoxina e captopril), controlar a pressão arterial (captopril) e reduzir a mortalidade (captopril, espironolactona e carvedilol). Houve o cuidado de só se iniciar a administração do carvedilol após compensação da insuficiência cardíaca, tendo-se em vista que a ação predominante no início do tratamento com essa classe de medicamentos é o efeito inotrópico negativo, e que o remodelamento reverso é um efeito tardio dessas drogas. Outrossim, o carvedilol

FIGURA 5

Doppler tissular mostrando inversão da relação E'/A' , com onda A' apresentando velocidade máxima de 3 cm/s.



foi introduzido antes da alta hospitalar, estratégia que aumenta a aderência ao tratamento e consequentemente a sobrevida⁴. Também, a dose da digoxina, no momento da alta, foi reduzida para meio comprimido ao dia, tendo em vista o risco de intoxicação digital (idade avançada e disfunção renal).

Com o tratamento, pôde-se observar uma piora da função renal com elevação da creatinina sérica, que saltou de 1,6 para 2 mg/dL. É possível que a elevação dos níveis de creatinina se deva à administração do captopril (inibidor da enzima conversora da angiotensina) e da furosemida. Pacientes com insuficiência cardíaca frequentemente apresentam comprometimento da função renal devido à baixa perfusão renal⁴ e, nesta condição, a filtração glomerular passa a ser criticamente dependente da vasoconstrição da arteriola eferente, mediada pela angiotensina II, razão pela qual inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) podem causar uma redução funcional e reversível da filtração glomerular⁵. Aumento nos níveis de creatinina sérica (maior do que 0,3 mg/dL) é observado em 15% a 30% de pacientes com insuficiência cardíaca severa com o uso de IECAs⁶. Por outro lado, a melhora do débito cardíaco, após administração desses fármacos em pacientes com insuficiência cardíaca, resulta em aumento da perfusão renal e redução da creatinina que, na maioria dos casos, retorna aos níveis basais em algumas semanas⁷. Essa foi a razão pela qual o captopril não foi suspenso, sendo que no último exame já se observava uma discreta redução do valor da creatinina. Quando ocorre elevação da creatinina após administração dos IECAs no tratamento da insuficiência cardíaca deve-se avaliar a possibilidade de hipovolemia pela administração concomitante e excessiva de diuréticos. Nessa situação, a simples redução da dose desses medicamentos pode melhorar a função renal, sem haver necessidade da retirada do IECA. Se não for possível tal diminuição, devido à importância dos sintomas congestivos, ou se houver a possibilidade clínica de estenose bilateral de artéria renal (aumento de mais de 30% na creatinina após introdução de IECA pode

alertar para esta possibilidade⁸), a retirada do IECA deve ser considerada. Além disso, como parâmetro para suspensão dos IECAs deve-se considerar a hiperpotassemia a partir de níveis superiores a 5,5 mEq/l⁹.

Quanto à etiologia da insuficiência cardíaca, alguns dados como:

- história de hipertensão arterial relatada pelo paciente,
- pressão arterial elevada no momento da internação,
- sinais de sobrecarga sistólica do ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma,
- hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma,

apontam para a etiologia hipertensiva.

Uma outra possibilidade etiológica seria a isquêmica: o não-relato de angina ou infarto do miocárdio na história do paciente, a hipocinesia difusa e a inexistência de alterações contráteis segmentares do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, além de cintilografia cardíaca com dipiridamol normal, tornam essa possibilidade pouco provável. A discreta elevação dos níveis de troponina, encontrada nos exames laboratoriais do paciente no dia da internação, pode ser justificada pela própria insuficiência cardíaca descompensada: a troponina se eleva com certa frequência nesta síndrome, independentemente da etiologia¹⁰.

A insuficiência mitral, detectada pelo ecocardiograma – com a valva morfológicamente normal – deve estar relacionada com a dilatação do ventrículo esquerdo e consequente dilatação do anel valvar.

Assim, pode-se concluir que a hipertensão arterial sistêmica é o fator etiológico da insuficiência cardíaca neste caso clínico. Sabe-se que a hipertensão arterial constitui uma agressão para o coração, resultando em hipertrofia ventricular esquerda. Nesses casos, em que há sobrecarga sistólica do ventrículo esquerdo, a hipertrofia é do tipo concêntrica, condição em que os sarcômeros estão dispostos em paralelo. A hipertrofia ventricular que inicialmente

é uma resposta compensadora à sobrecarga hemodinâmica, quando grave e prolongada, tem, como consequência, depressão da contratilidade miocárdica. A transição da hipertrofia compensada para a insuficiência miocárdica envolve uma série de eventos em níveis molecular e celular, cujo resultado final é a insuficiência cardíaca. Os eventos relacionados à hipertrofia incluem:

- a) alterações no fenótipo dos miócitos em consequência da expressão de programas genéticos fetais normalmente reprimida na idade adulta e da expressão diminuída de programas genéticos adultos;
- b) alterações na expressão, na função, ou em ambas, de proteínas envolvidas no acoplamento excitação-contracção e na contracção;
- c) morte de miócitos, causada por necrose e por apoptose;
- d) alterações na matriz colágena extracelular;
- e) alterações energéticas e
- f) diminuição da densidade capilar do miocárdio.

Juntos, esses eventos acarretam alterações na estrutura (p. ex., aumento da massa miocárdica, dilatação de câmaras, maior esfericidade) e na função do miocárdio (disfunção diastólica, sistólica ou ambas). Tais anormalidades resultam em disfunção do bombeamento sanguíneo e sobrecarga hemodinâmica. Os estímulos para essas alterações incluem: tensão mecânica sobre os miócitos, aumento da produção dos neuro-hormônios (p. ex., norepinefrina e angiotensina II), citocinas inflamatórias (p. ex., fator de necrose tumoral alfa–TNF- α), outros peptídeos (p. ex., endotelina) e espécies de oxigênio reativas (p. ex. superóxido, $\cdot$ NO). Esses mecanismos, ativados na insuficiência cardíaca, dentre outras alterações, aceleram a morte dos miócitos por necrose e apoptose, alteram ainda mais a matriz colágena extracelular e sub-regulam os receptores adrenérgicos, agravando, de forma progressiva, a disfunção miocárdica e a insuficiência cardíaca, num ciclo evolutivo fatal¹¹.



Referências bibliográficas

1. III DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, n. 1, supl.1, p. 1–71, 2009.
2. IV BRAZILIAN GUIDELINES IN ARTERIAL HYPERTENSION. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 82, supl. 4, p. 7–22, 2004.
3. BRUCH, C.; GRUDE, M.; MÜLLER, J.; BREITHARD, G.; WICHTER, T. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. **Am. J. Cardiol.**, v. 95, p. 892–895, 2005.
4. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 46, p. 1–82, 2005.
5. PACKER, M.; LEE, W.H.; MEDINA, N.; YUSHAK, M.; KESSLER, P.D. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. **Ann. Intern. Med.**, v. 106, p. 346–354, 1987.
6. GILES, T.D.; KATZ, R.; SULLIVAN, J.M.; WOLFSON, P.; HAUGLAND, M.; KIRLIN, P.; POWERS, E.; RICH, S.; HACKSHAW, B.; CHIARAMIDA, A.; *et al.* Short-and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril *versus* captopril in the treatment of congestive heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 13, p. 1240–1247, 1989.
7. DELLES, C.; SCHMIEDER, R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 38, n. 1, p. 99–107, 2001.
8. VAN DE VEN, P.J.; BEUTLER, J.J.; KAATEE, R.; BEEK, F.J.; MALI, W.P.; KOOMANS, H.A. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. **Kidney Int.**, v. 53, n. 4, p. 986–993, 1998.
9. PHILBIN, E.F.; SANTELLA, R.N.; ROCCO TA, J.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use in older patients with heart failure and renal dysfunction. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 47, n. 3, p. 302–308, 1999.
10. DEL CARO, C.H.; PEREIRA-BARRETO, A.C.; CASSARO-STRUNZ, C.M.; LATORRE, M.R.D.O.; OLIVEIRA JR, M.T.; RAMIRES, J.A.F. Troponina cardíaca T para estratificação de risco na insuficiência cardíaca crônica descompensada. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, n. 5, p. 404–412, 2009.
11. MANN, D.L. Pathophysiology of heart failure. In: BRAUNWALD, E. (8th ed). **Heart disease**. Philadelphia: WB. Saunders; 2007, p. 541–560.b



FATORES DE RISCO

Insuficiência cardíaca e exercício físico

Exercise training in heart failure

Autores:

Julio Cesar Batista Ferreira

Pós-doutorando em Educação Física pela Escola de Educação Física e Esporte da USP

Ellena Christina Paulino

Doutoranda em Cardiologia pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Carlos Eduardo Negrão

Diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP, Professor Titular da Escola de Educação Física e Esporte da USP

Patricia Chakur Brum*

Pós-doutora em Fisiologia Celular e Molecular pela Stanford University, Califórnia, EUA, Professora Associada do Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano da Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFEUSP), Coordenadora do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício da EEFEUSP

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, exercício físico, coração, músculo esquelético.

Key words: heart failure, exercise training, cardiac function, skeletal muscle.

*Endereço para correspondência:

Escola de Educação Física e Esporte da USP – Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício
Av. Mello Moraes, 65 – Sala 66 – Bloco C
Cidade Universitária
05508-030 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3091-8732
E-mail: pcbrum@usp.br

Financiado por FAPESP (06/5123-7) e CNPq-BPq (301519/2008-0).
Recebido em 21/07/2009. Aceito em 15/08/2009.

Resumo

A síndrome da insuficiência cardíaca (IC) continua entre as maiores causas de morbimortalidade mundial. Nos estágios mais avançados da IC observa-se um paralelismo entre a redução do débito cardíaco e a intolerância aos esforços. Essas respostas são decorrentes tanto de alterações na bomba cardíaca como na musculatura esquelética e vasos. Para um melhor êxito no tratamento da IC, estratégias não-farmacológicas, como o treinamento físico, têm sido associadas à terapia farmacológica convencional. Durante os últimos anos, acumulamos dados convincentes em relação aos benefícios do treinamento físico na IC. Esses benefícios, tais como melhora do pico de consumo de oxigênio, da qualidade de vida e da classe funcional em pacientes com IC sugerem fortemente que o treinamento físico é uma estratégia terapêutica importante para o tratamento da IC. As bases moleculares envolvidas nos efeitos benéficos do treinamento físico na melhora do prognóstico da IC estão sendo intensamente investigadas. Recentemente demonstramos uma série de efeitos positivos do treinamento físico tanto em aspectos centrais, como melhora da contratilidade cardíaca e remodelamento cardíaco reverso, quanto em aspectos periféricos, como melhora da condutância vascular, redução da atrofia muscular e aumento do metabolismo oxidativo muscular esquelético. Neste artigo de revisão abordaremos em detalhe os principais efeitos centrais e periféricos do treinamento físico na melhora do prognóstico da IC.

Abstract

Heart failure (HF) is a common leading cause of mortality worldwide. The development of end-stage HF often involves an initial insult to the myocardium that reduces cardiac output and further leads to exercise intolerance. There is a growing consensus that exercise training reduces a number of cardiovascular risk factors. Moreover, exercise training has been recognized as an important strategy for prevention and treatment of HF by regulating both central and peripheral aspects. We have recently demonstrated that exercise training improves HF prognosis by restoring cardiac function and ventricular remodeling. In addition, we also reported improvement of vascular conductance, reduced skeletal muscle atrophy and a shift toward oxidative metabolism in HF trained rodents. In this review we describe the central and peripheral aspects of exercise training in heart failure.

Introdução

A IC é uma síndrome clínica resultante de alterações estruturais e funcionais cardíacas, prejudicando a capacidade de enchimento e ejeção de sangue do ventrículo¹. As manifestações mais frequentes da IC são dispneia e fadiga – as quais podem limitar a tolerância ao esforço físico – e retenção de fluidos, a qual pode culminar na congestão pulmonar e edema periférico².

Na figura 1, observa-se a resposta da pressão arterial, fração de encurtamento e tolerância ao esforço físico em ratos *Dahl salt* (sensíveis à dieta hiperssódica), que foram expostos a dieta rica em sal na 9ª semana de vida. Esses animais desenvolvem cardiomiopatia hipertensiva com função ventricular mantida na 11ª semana de vida, mas desenvolvem sinais clínicos de IC na 17ª semana de vida, com função cardíaca deprimida e intolerância aos esforços físicos.

A intolerância aos esforços é característica marcante da IC independentemente da etiologia associada³⁻⁵, e os mecanismos envolvidos nesta intolerância envolvem tanto alterações centrais (na bomba cardíaca) como periféricas (musculares esqueléticas e vasculares).

No presente artigo serão abordados:

- a limitação funcional em pacientes portadores de IC, associando-a às alterações tanto centrais como periféricas,
- os efeitos do treinamento físico em portadores de IC e os mecanismos envolvidos nesta resposta.

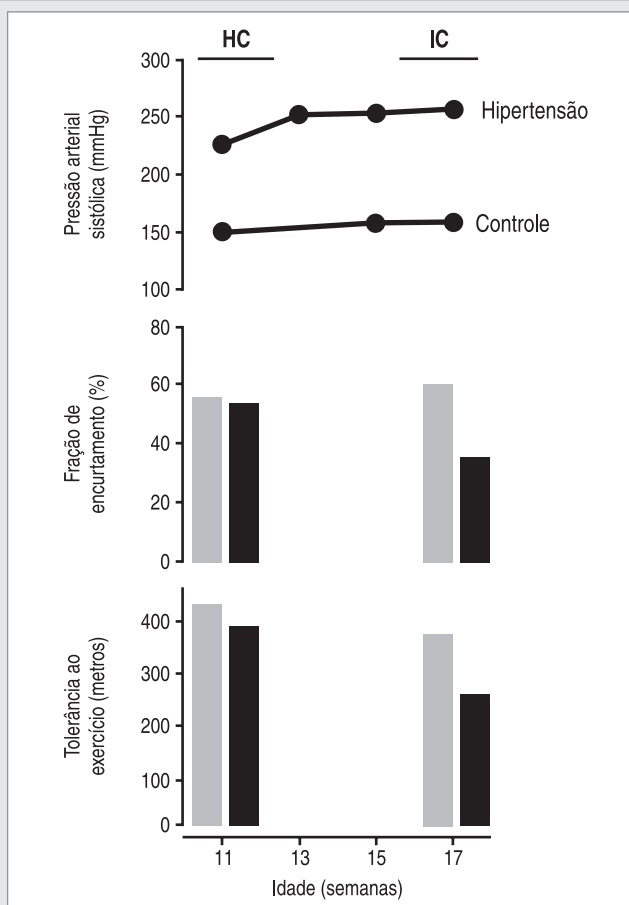
Limitação funcional em portadores de insuficiência cardíaca

Na IC, a perfusão tecidual inapropriada é manifestada, sobretudo, pela intolerância ao exercício físico, com fadiga e dispneia precoces tanto durante atividades diárias normais como durante esforços mais intensos^{6,7}. Esta anormalidade é consequência de alterações centrais e periféricas. Alterações centrais, na área de fisiologia do exercício, relacionam-se a adaptações funcionais e estruturais, na bomba cardíaca, ao estímulo deletério da IC. Por alterações periféricas entendem-se as modificações que ocorrem na musculatura esquelética e aspectos relacionados ao seu metabolismo e à sua perfusão.

Como a tolerância ao exercício físico é determinada, em grande parte, pela capacidade de os sistemas cardiovascular e metabólico aumentarem o consumo de oxigênio celular, a estimativa do consumo de oxigênio por teste ergométrico ou sua quantificação por testes ergométricos passou a ser muito utilizada na clínica médica.

Adolf Fick, médico alemão que contribuiu muito para a área da cardiologia por sua genialidade em matemática e física, foi o primeiro a explorar a relação entre as trocas gasosas e o fluxo sanguíneo. De seus estudos resulta a fórmula que relaciona o consumo de oxigênio ao débito cardíaco e à diferença arteriovenosa de oxigênio. Em pacientes com IC, a capacidade máxima de consumir oxigênio durante o exercício físico está reduzida e as alterações centrais e periféricas que contribuem para a redução do pico de consumo de oxigênio serão abordadas a seguir.

FIGURA 1



Modelo animal de insuficiência cardíaca de etiologia hipertensiva. Dado individual de rato sensível ao sal (*Dahl salt*) submetido à dieta com 9% NaCl a partir da nona semana de vida. O animal hipertenso desenvolve uma hipertrofia cardíaca (HC) compensada sem repercussão sobre a função ventricular com 11 semanas de vida, progredindo para insuficiência cardíaca (IC) ao longo do tempo (17 semanas). Uma característica marcante da IC, independentemente da etiologia, é a intolerância à realização de esforços físicos.

Alterações centrais

Nos estágios mais avançados da IC observa-se redução do débito cardíaco de repouso e comprometimento na resposta do débito cardíaco ao exercício⁸. De fato, Weber e col.⁹ verificaram correlação significativa entre o pico do débito cardíaco e o pico de consumo de oxigênio, ou seja, quanto menor o débito cardíaco, menor é o pico de consumo de oxigênio. Resultados semelhantes foram verificados por Mancini e col.¹⁰. De fato, em trabalho recente de nosso grupo³, demonstramos que a redução do consumo de oxigênio durante exercício físico progressivo até a exaustão é acompanhada de redução na resposta do débito cardíaco em consequência de uma redução no volume sistólico em ratos com infarto crônico do miocárdio.

As bases moleculares da deterioração na capacidade de bombeamento cardíaco durante o exercício físico em portadores de IC estão sob intensa investigação¹¹⁻¹³. Diversas vias de sinalização intracelular estão envolvidas e parecem estar relacionadas, direta ou indiretamente, com o remodelamento



cardíaco e a contratilidade miocárdica¹⁴. Em dois trabalhos recentemente publicados pelo nosso grupo, observamos um exacerbado aumento do peso ventricular esquerdo e prejuízo na função contrátil cardíaca em modelo genético de IC induzida por hiperatividade simpática. Essas alterações estavam diretamente relacionadas com a ativação da via calcineurina-NFAT cardíaca (envolvida no remodelamento cardíaco associado à IC) e diminuição nos transientes de cálcio intracelular induzidos por alterações tanto na liberação quanto na recaptação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático cardíaco^{15,16}.

A tolerância à realização de exercício físico em pacientes com IC não resulta somente da redução da resposta do débito cardíaco durante o exercício. Franciosa e col.¹⁷, por exemplo, observaram que a capacidade física em pacientes com importante redução da fração de ejeção varia amplamente. Além disso, outros estudos com intervenções terapêuticas, objetivando o aumento agudo do débito cardíaco, por administração de agente inotrópico, não demonstraram aumento significativo do pico de consumo de oxigênio¹⁸. Esta discrepância entre o aumento do débito cardíaco e o aumento do pico de consumo de oxigênio pode ser explicada pelo comprometimento periférico observado na IC. Jondeau e col.¹⁹ observaram que, ao contrário do que ocorre em indivíduos saudáveis, os fatores periféricos são determinantes na intolerância ao exercício em pacientes com IC.

Alterações periféricas

A hipótese que orienta o envolvimento da musculatura esquelética na intolerância ao esforço do portador de IC ficou conhecida como hipótese muscular²⁰. De fato, a miopatia esquelética na IC agrava o quadro clínico de portadores da síndrome, piorando o seu prognóstico, não apenas pela piora na qualidade de vida, mas também pela perda de autonomia.

Entre as alterações no tecido muscular observadas em portadores de IC ressaltam-se as alterações no metabolismo energético – como o acúmulo precoce de lactato durante a execução de exercício físico^{20–24}, resultante de uma sobreposição antecipada do metabolismo anaeróbio sobre o aeróbio –, alterações morfoestruturais, como a redução das fibras do tipo I (oxidativa e resistente à fadiga) e o aumento de fibras do tipo II (oxidativas e glicolíticas, menos resistentes à fadiga), o que reforça a acidose metabólica precoce observada nesses pacientes quando realizam exercício físico²⁵.

Outro fator determinante da capacidade de exercício físico e da qualidade de vida desses pacientes é a atrofia muscular. Esta é caracterizada por diminuição no conteúdo proteico, redução no diâmetro das fibras musculares, queda na força muscular e menor resistência à fadiga²⁶, que pode ulteriormente culminar em caquexia (do grego: *Kakos*, má, ruim e *hexis*, condição do corpo), condição em que há perda excessiva de peso corporal em portadores de IC associada à perda de massa óssea, gorda e magra, além de ser considerada marcador independente de mortalidade em portadores de IC grave²⁷.

A atrofia muscular decorre de um desequilíbrio entre vias de degradação e síntese proteica, favorecendo o catabolismo proteico. Em estágios iniciais da síndrome, a atrofia muscular está relacionada ao aumento local e sistêmico de citocinas pró-

inflamatórias, tais como TNF- α e IL-1²³, e redução na ativação de vias de síntese pelo IGF1^{23,28}, que é um potente regulador trófico do músculo esquelético por acionar vias de síntese proteica e inibir vias de degradação. Há ainda estudos que reportaram que o aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias levam à redução de antioxidantes naturais, favorecendo a formação de radicais livres de oxigênio e o estresse oxidativo²⁹.

A correlação positiva entre a massa muscular envolvida no exercício físico e o desempenho do indivíduo tem colocado a atrofia muscular como fator que contribui para a intolerância ao exercício em pacientes portadores de IC. De fato, Mancini e col.²⁹, ao avaliarem a relação entre a massa muscular e a capacidade funcional em pacientes das classes funcionais I a IV da NYHA com fração de ejeção média de 23%, encontraram correlação positiva entre o pico de consumo do oxigênio e a massa muscular nos membros.

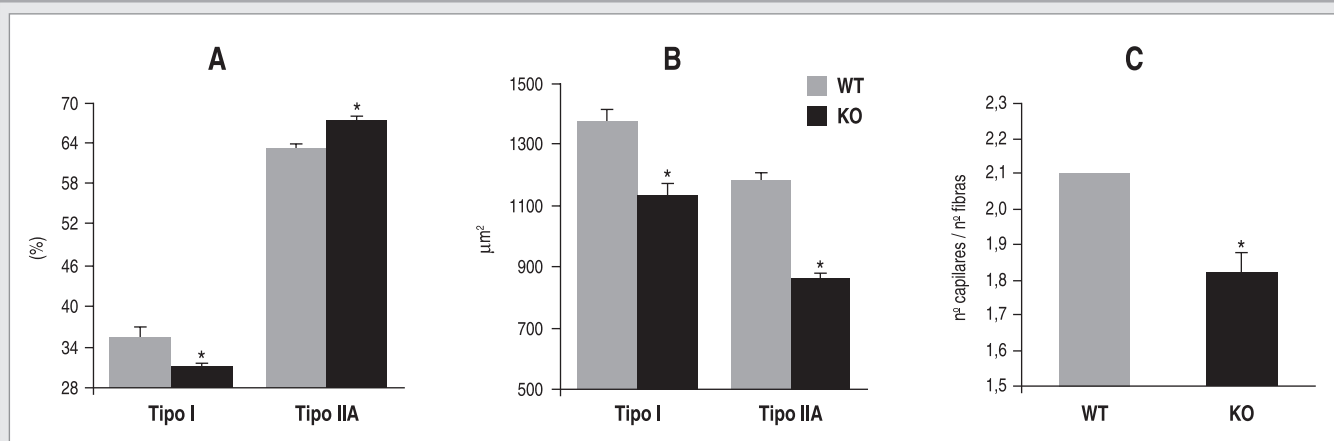
Resultados recentes obtidos em nosso laboratório mostram que camundongos portadores de IC induzida por hiperatividade simpática apresentam elevadas concentrações de noradrenalina na musculatura esquelética, atrofia muscular, redução na distribuição de fibras tipo I e aumento na distribuição de fibras tipo II e significativa diminuição da densidade capilar na musculatura esquelética (figura 2). Em paralelo, os animais demonstram redução do metabolismo oxidativo, aumento do metabolismo glicolítico, contribuindo para a rarefação vascular na musculatura esquelética. Essas alterações fenotípicas musculoesqueléticas contribuem significativamente para a diminuição da tolerância à realização de esforços físicos nos animais portadores de IC³⁰.

Alguns estudos têm usado a espectroscopia por ressonância magnética com fósforo 31 para quantificar, de forma não-invasiva, a capacidade oxidativa muscular durante o exercício em pacientes com IC^{31,32}. Nesses estudos mostra-se que pacientes com IC apresentam utilização reduzida da fosfocreatina (PCr), relação elevada de fosfato inorgânico e fosfocreatina (Pi/PCr), ressíntese reduzida de PCr e menores níveis de pH durante o esforço. Outros estudos invasivos por biópsia muscular evidenciam redução na distribuição de fibras tipo I (de contração lenta) e aumento na distribuição de fibras tipo IIB (de contração rápida), assim como redução na densidade e no volume mitocondrial e na densidade capilar, em pacientes com IC²⁵. Estas alterações levam à redução da capacidade oxidativa, normalmente identificada por diminuição na atividade enzimática de succinato desidrogenase, citrato sintase e 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase, esta última enzima envolvida na β -oxidação dos ácidos graxos livres³².

Quanto ao fluxo sanguíneo, resultados do nosso laboratório mostram que o fluxo sanguíneo muscular encontra-se discretamente reduzido na IC leve (classe funcional II da NYHA) e significativamente reduzido nas fases mais avançadas da IC (classe funcional III-IV da NYHA). Durante exercício de preensão de mão, utilizando-se 10% e 30% da contração voluntária máxima, observou-se menor aumento do fluxo nesses pacientes quando comparados com o grupo-controle³³. Essa limitação evidencia uma resposta vasodilatadora diminuída durante o exercício que pode ser explicada por menor



FIGURA 2



Porcentagem de fibras tipo I e tipo II (A), área de secção transversa das fibras tipo I e tipo II (B) e razão número de capilares/número de fibras musculares (C) no músculo sóleo de animais com 7 meses de idade controle (■) e com IC induzida por hiperatividade simpática (■, KO). Os dados estão representados na forma de média ± erro padrão da média. * $p \leq 0,05$.

liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio e aumento na ação de componentes neuro-humorais, com propriedades vasoconstritoras, tais como endotelina, renina, angiotensina II, vasopressina e noradrenalina^{34–38}.

Em conjunto, estes estudos suportam o conceito de que a fadiga precoce em paciente com disfunção ventricular está relacionada à perda de massa muscular, diminuição do fluxo sanguíneo muscular, maior glicólise e acidose metabólica e reduzida capacidade oxidativa.

Efeitos do treinamento físico em portadores de insuficiência cardíaca

Potência aeróbia

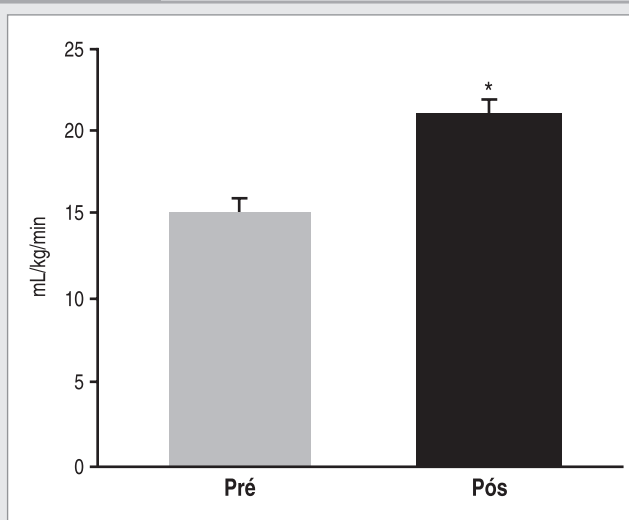
Resultados de estudos realizados nas últimas décadas mostram que o exercício físico realizado regularmente provoca melhora expressiva na capacidade funcional em pacientes portadores de IC. O treinamento físico aumenta de 10% a 25% o pico de consumo de O_2 nesses pacientes (figura 3).

Efeitos centrais

Quanto aos efeitos do treinamento físico na função ventricular e nos seus mecanismos de controle autonômico, pode-se dizer que ele aumenta o componente vagal e diminui o componente simpático os quais modulam a frequência cardíaca^{39,40}. Em resposta à melhora no balanço simpato-vagal ocorre uma redução na frequência cardíaca em repouso. Os efeitos do exercício crônico na modulação autonômica também são verificados no período de recuperação pós-execução de uma sessão de exercícios.

Para alguns investigadores, o treinamento físico tem efeito modesto no volume sistólico e no débito cardíaco em portadores de IC⁴¹. Resultados semelhantes têm sido verificados na fração de ejeção e nos volumes diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo⁴². No entanto, estudos mais recentes têm

FIGURA 3



Pico de consumo de oxigênio de pacientes portadores de insuficiência cardíaca antes e após o treinamento físico.

* Diferença significativa vs. pré-treinamento ($p < 0,05$).

mostrado que o treinamento físico aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco no repouso e durante o exercício e diminui o diâmetro diastólico final em pacientes com IC em estágio avançado. Esta melhora na função ventricular e no remodelamento cardíaco pode ser atribuída à diminuição da pós-carga em decorrência da redução de resistência vascular periférica e de alterações celulares que resultam em melhora na contratilidade cardíaca. Recentemente, trabalho publicado pelo nosso grupo demonstrou que o treinamento físico aeróbio foi capaz de reverter a hipertrofia cardíaca patológica observada em camundongos com IC, resultando em importante melhora da função cardíaca e tolerância ao esforço físico¹⁶. A



reversão do remodelamento cardíaco decorreu da menor ativação do sistema renina-angiotensina cardíaco, quando o treinamento físico foi capaz de reduzir a marcação cardíaca de angiotensina II por imunohistoquímica nos animais com IC para valores semelhantes aos do grupo controle⁴³.

Outro trabalho do nosso grupo avaliou o efeito do treinamento físico aeróbico na regulação da via celular calcineurina-NFAT (envolvida no remodelamento cardíaco patológico) na reversão do remodelamento cardíaco patológico na IC. Encontramos que o processo de reversão da hipertrofia decorrente do treinamento físico ocorreu em resposta à desativação da via celular calcineurina-NFAT, resultando na inibição da transcrição de genes da reprogramação fetal como a β -miosina de cadeia pesada, associada com a transição de hipertrofia compensada para IC e menor síntese proteica cardíaca tanto de NFAT como de GATA4¹⁶. Além disso, também constatamos que oito semanas de treinamento físico promoveram uma significativa melhora nos transientes intracelulares de cálcio cardíaco em camundongos com IC induzida por hiperatividade simpática. Essa resposta estava associada a uma melhora na recaptação de cálcio pelo RS (representada por uma melhora na expressão proteica da bomba de cálcio do RS, a SERCA2) e redução na sua extrusão pelo sarcolema (representada pela redução na expressão proteica de trocador sódio-cálcio)⁴⁴. Esses ajustes celulares dão sustentação à melhora na função ventricular sistólica e diastólica⁴.

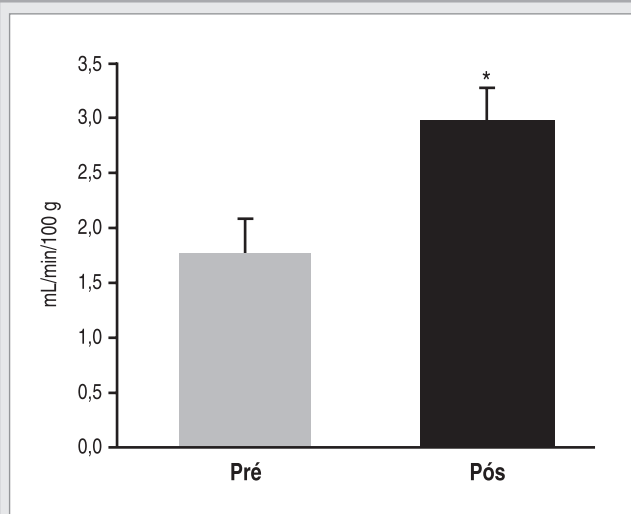
Efeitos periféricos

O incremento na capacidade funcional em portadores de IC também tem sido atribuído, em grande parte, a alterações no músculo esquelético e vasos. Em indivíduos saudáveis, o treinamento físico reduz a frequência cardíaca de repouso e submáxima⁴⁵ e este ajuste se deve ao aumento do volume sistólico e, em menor intensidade, à diferença arteriovenosa de oxigênio. Já em pacientes com disfunção ventricular, há predomínio do aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio⁴⁶. Sullivan e col.⁴¹ demonstraram que pacientes com disfunção ventricular apresentam aumento significativo na diferença arteriovenosa de oxigênio, após quatro a seis meses de treinamento físico, e aumento bem menos expressivo no débito cardíaco.

O incremento na diferença arteriovenosa de oxigênio está relacionada ao aumento no fluxo sanguíneo muscular, em consequência da redução da resistência vascular muscular. Esta melhora no fluxo sanguíneo na musculatura é tão expressiva que não ocorre apenas na musculatura diretamente envolvida no treinamento físico. Em estudos recentes do nosso grupo, verificamos que um período de treinamento físico de quatro meses em bicicleta ergométrica provocou aumento expressivo no fluxo sanguíneo do antebraço e diminuição significativa na resistência vascular nessa região^{47,48} (figura 4).

O treinamento físico provoca ainda ajustes na própria fibra muscular. Hambrecht e col.²⁵, por meio de biópsia de quadríceps, verificaram aumento na densidade total de mitocôndrias e no volume enzimático de citocromo oxidase na musculatura da perna após treinamento físico em pacientes com IC. Esse mesmo grupo observou redistribuição de fibras musculares do tipo I e do tipo II, após o treinamento físico. E,

FIGURA 4



Fluxo sanguíneo vascular muscular em portadores de insuficiência cardíaca antes e após o treinamento físico.

* Diferença significativa vs. pré-treinamento ($p < 0,05$).

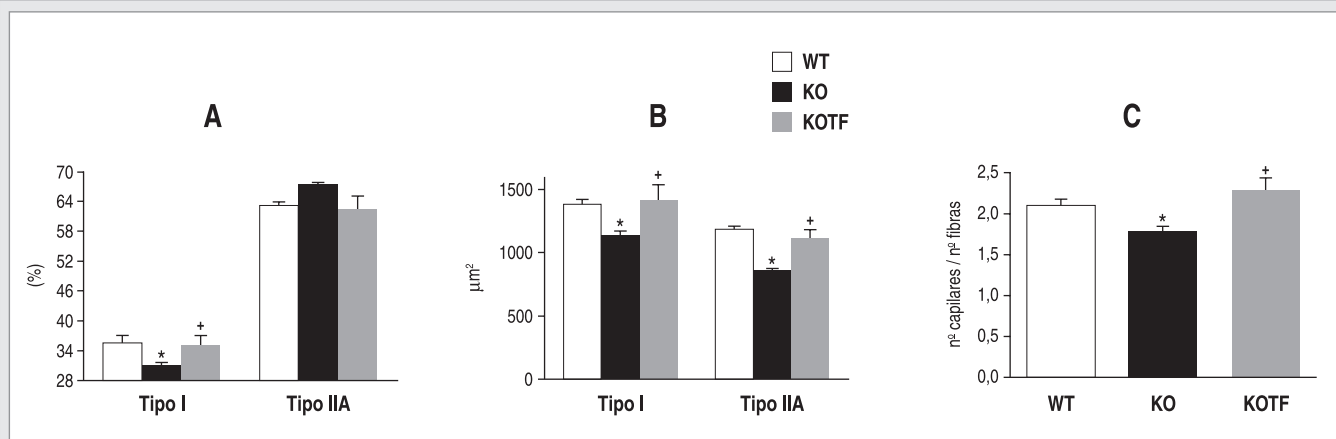
mais recentemente, Gielen e col.^{49,50} demonstraram diminuição na expressão de mRNA de TNF-alfa e de interleucina-1 no músculo esquelético em humanos portadores de IC. Em estudo recente de nosso laboratório observamos uma reversão da atrofia induzida por IC em camundongos. Essa resposta estava associada a uma melhora na capilarização do músculo sóleo e melhora na distribuição de fibras, com redução nas fibras glicolíticas no músculo sóleo e prevenção da atrofia muscular³⁰ (figura 5). Essa resposta estava associada a uma redução no estresse oxidativo no músculo esquelético pelo treinamento físico no animal com IC.

Efeitos na qualidade de vida

Conforme já evidenciado, a qualidade de vida do paciente com IC apresenta declínio progressivo com a evolução da síndrome, estando associada a dispneia e fadiga durante atividades diárias e aos quadros de depressão e isolamento social³⁴. Mesmo com tratamento adequado, o alívio dos sintomas não é completo, provocando prejuízo na qualidade de vida desses pacientes⁴⁵. O efeito do treinamento físico na qualidade de vida de pacientes portadores de IC foi avaliado, inicialmente, por North e col⁵¹. Estes autores verificaram que a melhora na tolerância ao esforço levava a maior independência e a menor incidência de quadros depressivos. Posteriormente, Koch e col⁵² observaram melhora de 63% na qualidade de vida dos pacientes submetidos a três meses de treinamento físico contra melhora de apenas 4% em pacientes do grupo controle que não se submeteram a treinamento físico. Mais recentemente, Belardinelli e col.⁵³ observaram melhora na qualidade de vida em pacientes com IC submetidos a dois meses de treinamento físico, o que perdurou por 12 meses. Essa melhora ocorreu paralelamente ao aumento no pico de consumo de oxigênio e à redução na mortalidade geral e nas internações hospitalares.



FIGURA 5



Porcentagem de fibras tipo I e tipo IIA (A), área de secção transversa das fibras tipo I e tipo IIA (B) e razão número de capilares/número de fibras musculares (C) no músculo sóleo de animais com 7 meses de idade controle (□, WT), com IC induzida por hiperatividade simpática (■, KO) e com IC induzida por hiperatividade simpática e treinamento físico (▒, KOTF). Os dados estão representados na forma de média ± erro padrão da média. * $p \leq 0,05$.

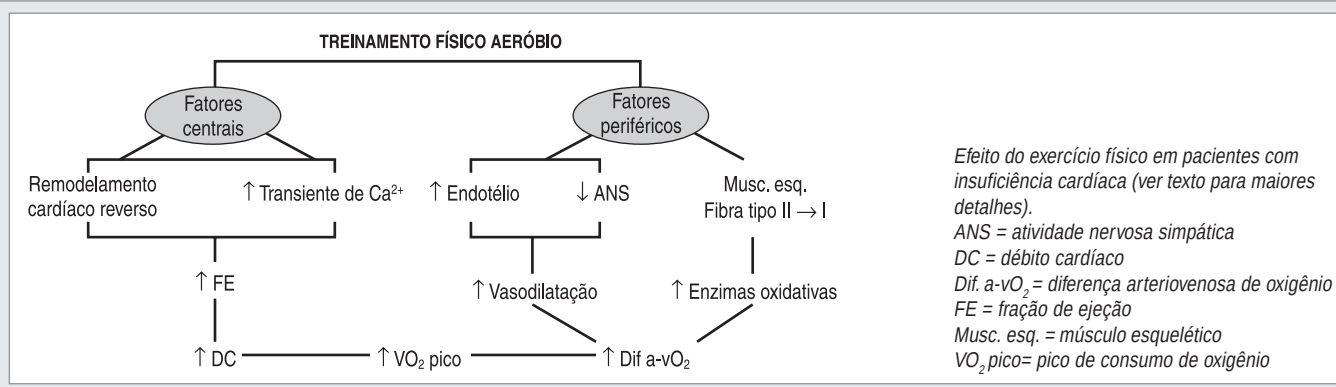
Estudos recentes delineados para investigar a eficácia do treinamento físico não-supervisionado em pacientes portadores de IC mostram que esse modelo de treinamento aumenta a tolerância ao esforço⁵⁴. E, além disso, quando o treinamento não-supervisionado é realizado após um período de treinamento supervisionado, há manutenção da capacidade funcional e redução da resistência vascular periférica⁴⁸. Estes resultados mostram que o treinamento físico não-supervisionado, subsequente ao treinamento supervisionado, pode ser uma estratégia muito interessante para os pacientes portadores de IC que não podem dar continuidade a um programa supervisionado, normalmente realizado em ambiente hospitalar.

Considerações finais

A figura 6 resume o que foi apresentado neste artigo a respeito dos benefícios do treinamento físico em pacientes com IC. O treinamento físico diminui a atividade simpática e aumenta a condutância vascular periférica. Este ajuste, por sua

vez, diminui citocinas e espécies reativas de oxigênio no vaso sanguíneo, potencializando a condutância vascular. Em paralelo, o treinamento físico minimiza os efeitos deletérios da miopatia esquelética, reduzindo a atrofia, melhorando o perfil de distribuição das fibras, favorecendo o aumento na atividade de enzimas oxidativas. Parte desses benefícios sobre a musculatura esquelética é atribuída à redução local de citocinas pró-inflamatórias e melhora da perfusão tecidual. Cabe ressaltar que o treinamento físico no portador de IC também pode aumentar a contratilidade cardíaca e o débito cardíaco. Os mecanismos moleculares envolvidos nesse benefício incluem uma melhora nos transientes de cálcio intracelular e no perfil molecular de expressão de proteínas que regulam o fluxo de cálcio no cardiomiócito. Por fim, esses ajustes fisiológicos melhoram a capacidade funcional e, em consequência, a qualidade de vida desses pacientes. Portanto, deve ser entendido que o treinamento físico é uma medida terapêutica não-farmacológica de grande impacto sobre o tratamento de pacientes portadores de IC.

FIGURA 6



Referências bibliográficas

- ADAMPOULOS, S.; PARISSIS, J.T.; KREMASTINOS, D.T. New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.*, v. 90, p. 1–14, 2003.
- HUNT, A.S.; ABRAHAM, W.T.; CHIN, M.H.; *et al.* ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): develop in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society. *Circulation*, v. 112, n. 12, p. e154–235, 2005.
- ROLIM, N.P.; MATTOS, K.C.; BRUM, P.C.; BALDO, M.V.C.; MIDDLEKAUFF, H.R.; NEGRAO C.E. The decreased oxygen uptake during progressive exercise in ischemia-induced heart failure is due to reduced cardiac output rate. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 39, p. 297–304, 2006.
- MEDEIROS, A.; ROLIM, N.P.; OLIVEIRA, R.S.; *et al.* Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hypertrophy-induced heart failure mice. *J. Appl. Physiol.*, v. 104, p. 103–109, 2008.
- GUAZZI, M.; BRENNER, D.A.; APSTEIN, C.S.; *et al.* Exercise intolerance in rats with hypertensive heart disease is associated with impaired diastolic relaxation. *Hypertension*, v. 37, p. 204–208, 2001.
- DREXLER, H.; RIEDE, U.; MUNZEL, T.; *et al.* Alterations of skeletal-muscle in chronic heart failure. *Circulation*, v. 85, p. 1751–1759, 1992.
- DREXLER, H.; HORNIG, B. Importance of endothelial function in chronic heart failure. *J. Cardiol. Pharmacol.*, v. 27, p. 9–12, 1996.
- MYERS, J.; GUJJA, P.; NEELAGARU, S.; *et al.* Cardiac output and cardiopulmonary responses to exercise in heart failure: application of a new bio-reactance device. *J. Card. Fail.*, v. 13, p. 629–636, 2007.
- WEBER, K.T.; KINASEWITZ, G.T.; JANICKI, J.S.; *et al.* Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*, v. 65, p. 1213–1223, 1982.
- MANCINI, D.M.; KATZ, S.; DONCHEZ, L.; *et al.* Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation*, v. 94, p. 2492–2496, 1996.
- PORT, J.D.; BRISTOW, M.R. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, v. 33, p. 887–905, 2001.
- ENGELHARDT, S.; HEIN, L.; WIESMANN, F.; *et al.* Progressive hypertrophy and heart failure in beta 1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 96, p. 7059–7064, 1999.
- MANN, D.L.; KENT, R.L.; PARSONS, B.; *et al.* Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, v. 85, p. 790–804, 1992.
- ENGELHARDT, S.; HEIN, L.; DYACHENKOW, V.; *et al.* Altered calcium handling is critically involved in the cardiotoxic effects of chronic beta-adrenergic stimulation. *Circulation*, v. 109, p. 1154–1160, 2004.
- BARTHOLOMEU, J.B.; VANZELLI, A.S.; ROLIM, N.P.; *et al.* Intracellular mechanisms of specific beta-adrenoceptor antagonists involved in improved cardiac function and survival in a genetic model of heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, v. 45, p. 240–249, 2008.
- OLIVEIRA, R.S.; FERREIRA, J.C.; GOMES, E.R.; *et al.* Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in calcineurin/NFAT signalling pathway in heart failure mice. *J. Physiol.*, 2009. No prelo.
- FRANCIOA, J.A.; ZIESCHES, S.; WILEN, M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am. J. Med.*, v. 67, p. 460–466, 1976.
- MASKIN, C.; FORMAN, R.; SONNENBLICK, E.H. *et al.* Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, v. 51, p. 177–182, 1983.
- JONDEAU, G.; KATZ, S.D.; ZOHMAN, L.; *et al.* Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve. Failure to attain peak aerobic capacity during maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*, v. 86, p. 1351–1356, 1992.
- LUNDE, P.K.; SJAASTAD, I.; SCHIOTZ THORUD, H.M.; *et al.* Skeletal muscle disorders in heart failure. *Acta Physiol. Scand.*, v. 171, p. 277–294, 2001.
- LIBERA, L.D.; ZENNARO, R.; SANDRI, M.; *et al.* Apoptosis and atrophy in rat slow skeletal muscles in chronic heart failure. *Am. J. Physiol.*, v. 277, p. C982–C986, 1999.
- PIEPOLI, M.F.; SCOTT, A.C.; CAPUCCI, A.; *et al.* Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol. Scand.*, v. 171, p. 295–303, 2001.
- SCHULZE, P.C.; GIELEN, S.; SCHULER, G.; *et al.* Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism effects of exercise training. *Int. J. Cardiol.*, v. 85, p. 141–149, 2002.
- VESCOVO, G. Skeletal muscle response to exercise and treatment: another sibyl in the heart failure syndrome? *Int. J. Cardiol.*, v. 83, p. 33–34, 2002.
- HAMBRECHT, R.; FIEHN, E.; YU, J.; *et al.* Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 29, p. 1067–1073, 1997.
- JACKMAN, R.W.; KANDARIAN, S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am. J. Physiol. Cell.*, v. 287, p. C834–C843, 2004.
- ANKER, S.D.; SWAN, J.W.; VOLTERRANI, M.; *et al.* The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, v. 18, p. 259–269, 1997.
- HAMBRECHT, R.; SCHULZE, P.C.; GIELEN, S.; *et al.* Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, p. 1175–1181, 2002.
- MANCINI, D.M.; WALTER, G.; REICHEK, N.; *et al.* Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*, v. 85, p. 1364–1373, 1992.
- BACURAU, A.V.; JARDIM, M.A.; FERREIRA, J.C.; *et al.* Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. *J. Appl. Physiol.*, v. 106, p. 1631–1640, 2009.
- MANCINI, D.M.; COYLE, E.; COGGAN, A.; *et al.* Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31-P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation*, v. 80, p. 1338–1346, 1989.
- MANN, D.L.; YOUNG, J.B. Basic mechanisms of congestive heart failure. Role of cytokines. *Chest*, v. 105, n. 3, p. 897–904, 1994.
- NEGRAO, C.E.; RONDON, M.U.; TINUCCI, T. *et al.* Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, v. 280, p. 1286–1292, 2001.
- ARTINIAN, N.T.; ARTINIAN, C.G.; SAUDERS, M.M. Identifying and treating depression in patients with heart failure. *J. Cardiovasc. Nurs.*, v. 19, p. S47–S56, 2004.
- HAMBRECHT, R.; FIEHN, E.; WEIGL, C.; *et al.* Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, v. 98, p. 2709–2715, 1998.
- LEVINE, B.; KALMAN, J.; MAYER, L.; *et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, v. 323, p. 236–241, 1990.
- LOVE, M.P.; MCMURRAY, J.J. Endothelin in chronic heart failure: current position and future prospects. *Cardiovasc. Res.*, v. 31, p. 665–674, 1996.
- BARRETO, A.C.; SANTOS, A.; MUNHOZ, R.; *et al.* Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int. J. Cardiol.*, v. 135, n. 3, p. 302–307, 2009.
- COATS, A.J.S.; ADAMPOULOS, S.; RADAELLI, A.; *et al.* Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*, v. 85, p. 2119–2131, 1992.
- KILLAVUORI, K.; TOIVANEN, L.; NÄVERI, H.; *et al.* Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur. Heart J.*, v. 16, p. 490–495, 1995.
- SULLIVAN, M.J.; HIGGINBOTHAM, M.B.; COBB, F.R. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*, v. 78, p. 506–515, 1988.
- SULLIVAN, M.J.; HIGGINBOTHAM, M.B.; COBB, F.R.; *et al.* Exercise training in patients with chronic failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation*, v. 79, p. 324–329, 1989.
- PEREIRA, M.G.; FERREIRA, J.C.; BUENO, C.R. Jr.; *et al.* Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 105, p. 843–850, 2009.
- ROLIM, N.P.; MEDEIROS, A.; ROSA, K.T.; *et al.* Exercise training improves the net balance of cardiac Ca²⁺ handling protein expression in heart failure. *Physiol. Genomics*, v. 29, p. 246–252, 2007.
- AFZAL, A.; BRAWNER, C.A.; KETEVIAN, S. J. Exercise training in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.*, v. 41, p. 175–190, 1998.
- DETRY, J.M.; ROUSSEAU, M.; VANDENBROUCKE, G.; *et al.* Increased arteriovenous oxygen difference after physical training in coronary heart disease. *Circulation*, v. 44, p. 109–118, 1971.
- ROVEDA, F.; MIDDLEKAUFF, H.R.; RONDON, M.U.; *et al.* The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 42, p. 854–860, 2003.
- DE MELLO FRANCO, F.G.; SANTOS, A.C.; RONDON, M.U.; *et al.* Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.*, v. 8, p. 851–855, 2006.
- ROLIM, N.P.; HAMBRECHT, R. Effects of physical training of chronic cardiac insufficiency. *MMW Fortschr Med.*, v. 147, p. 26–29, 2005.
- GIELEN, S.; WALTHER, C.; SCHULER, G.; *et al.* A new mechanism to explain the benefits of cardiac rehabilitation? *J. Cardiopulm. Rehabil.*, v. 25, p. 339–342, 2005.
- NORTH, T.C.; MCCULLAGH, P.; TRAN, Z.V. Effect of exercise on depression. *Exerc. Sport Sci. Ver.*, v. 18, p. 379–415, 1990.
- KOCH, M.; DOUARD, H.; BROUSTET, J.P. The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure. *Chest*, v. 101, p. 231–235, 1992.
- BELARDINELLI, R.; GEORGIOU, D.; CIANCI, G.; *et al.* Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, v. 99, p. 1173–1182, 1999.
- DESKAPAN, A.; ARIKAN, H.; CAGLAR, N.; *et al.* Comparison of supervised exercise training and home-based exercise training in chronic heart failure. *Saudi Med. J.*, v. 26, p. 842–847, 2005.



TERAPÊUTICA

Tratamento da hipertensão arterial com insuficiência cardíaca

Management of hypertensive patients with heart failure

Autores:

Paulo César B. Veiga Jardim*

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Coordenador da Liga de Hipertensão Arterial da FMUFG

Thiago de Souza Veiga Jardim

Professor Substituto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Médico Assistente da Liga de Hipertensão da FMUFG

Palavras-chave: tratamento, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, tratamento em situações especiais.

Key words: treatment, hypertension, heart failure, management of special situations.

Resumo

Tratar a hipertensão arterial (HA) evita ou retarda o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC). Apesar disso, observamos eventualmente a associação de HA e IC e este fato agrega risco adicional de morbimortalidade. Uma vez detectada, a abordagem desta situação tem como objetivos: controle da PA, alívio dos sintomas congestivos, prevenção de hospitalizações, desaceleração ou reversão da progressão do remodelamento ventricular e redução da mortalidade. O tratamento deve contemplar medidas não-farmacológicas com restrição da ingestão de sal, prática de atividade física supervisionada, manutenção do peso ideal e moderação na ingestão de bebidas alcoólicas. O tratamento farmacológico vai permitir o controle da PA e melhora da qualidade de vida. Independentemente de o paciente ser sintomático ou assintomático, ter função ventricular preservada ou fração de ejeção reduzida, a conduta medicamentosa deve incluir o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com o uso de IECA ou BRA, em associação com betabloqueadores, diuréticos e até bloqueadores dos canais de cálcio. As doses dos IECA ou BRA e dos betabloqueadores devem ser as maiores possíveis, considerando os efeitos adversos e os valores mínimos aceitáveis da PA. Os tiazídicos estão indicados e nos casos de manifestações congestivas acentuadas os diuréticos de alça trarão resultados clínicos significativos, apesar de seu uso não diminuir a mortalidade. A espirolactona complementa o tratamento adequado. Esta também mostrou benefícios na morbimortalidade e cada vez mais tem sido utilizada em pequenas doses, tanto nos casos de HA de difícil controle quanto naqueles associados a IC. O objetivo final é redução da PA, melhora dos sintomas, manutenção ou melhora da qualidade de vida e redução da morbimortalidade.

Abstract

Treatment of high blood pressure (HBP) avoids or delays the development of heart failure (HF). Occasionally the association between these two conditions is seen, and represents additional risk of morbidity and mortality. Once this association is detected its management aims: control of BP, relieve congestive symptoms, prevent hospitalizations, delay or reverse the ventricular remodelling and mortality reduction. The treatment must contemplate non pharmacological actions by reducing salt intake, practice of overviewed physical activities, maintenance of adequate body weight and moderate alcohol consumption. The pharmacological treatment will

*Endereço para correspondência:

Rua 115-F – nº 135 – Setor Sul

74085-300 – Goiânia – GO

E-mail: fvjardim@terra.com.br

fvjardim@medicina.ufg.br

Os autores participam atualmente de projetos de pesquisa financiados pela Universidade Federal de Goiás, CNPq, CAPES, Novartis, Sanofi-Aventis, Kendle.

Recebido em 08/07/2009. Aceito em 16/08/2009.



allow BP control and improve quality of life. Despite the patient is symptomatic or not, has preserved left ventricular function or not, the medical treatment must include blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) by using a angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB), in association with beta blockers (BB), diuretics and even calcium channel blockers. The doses of ACEI or ARB and of BB should be the greater possible, considering side effects and minimum BP values acceptable. The thiazides are also indicated and in cases of congestive symptoms loop diuretics will lead to significant clinical results but without mortality reduction. Spironolactone fulfill the adequate treatment. It also shows benefits in morbidity and mortality and its use is becoming more common each day, in cases of resistant hypertension and in those in which high BP is associated with HF. The final objective is to reduce blood pressure, improve symptoms, maintain or improve quality of life and morbidity and mortality reduction.

Introdução

A prevenção do desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC) é um dos maiores objetivos do tratamento da hipertensão arterial. Controlar a pressão arterial diminui a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e o risco de infarto agudo do miocárdio, ambas condições de grande impacto no surgimento da insuficiência cardíaca¹. Cerca de 40% dos casos de insuficiência cardíaca relacionados à hipertensão são do tipo diastólica. Paralelamente, mais de 50% dos pacientes com IC apresentam valores de pressão arterial elevados na sua trajetória clínica².

O tratamento dos pacientes com hipertensão arterial (HA) e insuficiência cardíaca tem como objetivos:

- o controle da pressão arterial,
- o alívio dos sintomas congestivos,
- a prevenção de hospitalizações,
- a desaceleração ou reversão da progressão do remodelamento ventricular e a redução da mortalidade¹.

Desta forma, uma vez instalada a IC, o tratamento da PA elevada destes pacientes deve ser feito com a utilização rigorosa de medidas não-farmacológicas e do tratamento farmacológico otimizado. Esta ação terapêutica, além de diminuir os níveis tensionais, também traz benefícios na diminuição da sintomatologia da IC com melhora na qualidade de vida e na redução da mortalidade³.

São muito importantes as medidas não-medicamentosas, com a restrição do sal e, em alguns casos, até restrição da ingestão hídrica, além da prática de atividade física supervisionada. A manutenção do peso ideal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) é também determinante de bons resultados terapêuticos.

No geral, parece que os benefícios em reduzir a PA de pacientes com disfunção ventricular, sintomática ou não, dependem dos valores da pressão arterial em repouso alcançados e do tipo dos agentes anti-hipertensivos utilizados. Drogas

que reduzem a pressão arterial e geram algum grau de bloqueio neuro-humoral têm produzido os melhores resultados. Quando esses agentes podem ser utilizados em associação com outras drogas que reduzem ainda mais a pressão, sem a consequente ativação neuro-humoral, consegue-se uma redução adicional no risco destes pacientes com IC e HA⁴.

Uma boa forma de orientar o tratamento da HA nos pacientes com IC foi apresentada pela Diretriz da Sociedade Americana de Insuficiência Cardíaca em 2006⁴. Neste documento a abordagem da HA nestes pacientes é dividida em três possibilidades:

- **Pacientes sintomáticos ou assintomáticos com fração de ejeção preservada**

Recomenda-se que nestes casos os níveis de PA sistólica e usualmente da diastólica sejam reduzidos de forma agressiva, com metas de PA $< 130/80 \text{ mmHg}$ se toleradas. O tratamento com a associação de diversas classes de drogas deve ser considerado. Assim, é preconizado uso de um agente inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), associado a diurético, betabloqueador (BB) e até a um bloqueador de canal de cálcio (BCCA), quando necessário, para que sejam atingidos os objetivos.

- **Assintomáticos com disfunção ventricular, dilatação do ventrículo esquerdo ou fração de ejeção reduzida**

A prescrição de um IECA e a associação de um BB é recomendada, mesmo que a PA esteja controlada. Se a PA permanecer acima de $130/80 \text{ mmHg}$ associa-se um diurético seguido de uma medicação bloqueadora dos canais de cálcio ou mesmo outro agente anti-hipertensivo.

- **Sintomáticos com disfunção ventricular, dilatação do ventrículo esquerdo ou fração de ejeção reduzida**

A utilização de doses máximas preconizadas de IECAs, BRAs, betabloqueadores, inibidores de aldosterona ou nitrato/hidralazina em várias combinações possíveis (com diurético, se necessário) é recomendada. Se a PA persistir acima de $130/80 \text{ mmHg}$ a associação de um antagonista do canal de cálcio sem efeito inotrópico negativo deve ser considerada, assim como o aumento da dose de qualquer outra medicação anti-hipertensiva.

Em pacientes hipertensos com evidência de disfunção ventricular, particularmente naqueles em que a disfunção ventricular está associada a sinais e sintomas de IC com a cavidade ventricular e a fração de ejeção preservadas, as metas de pressão a serem atingidas devem ser as menores possíveis desde que não causem efeitos colaterais⁴. A maioria das diretrizes recomenda níveis de PAS $< 130 \text{ mmHg}$ e até menores⁵⁻⁸. Para se conseguir níveis tensionais adequados usualmente são necessárias pelo menos duas classes de medicações com mecanismos de ação complementares⁷.





As metas pressóricas nos pacientes hipertensos e portadores de insuficiência cardíaca (IC) usualmente são atingidas com facilidade naqueles efetivamente tratados para a IC. Nestes indivíduos, valores de PA bem reduzidos são desejáveis, uma vez que quanto menor a pressão arterial sistólica (PAS) menor a pós-carga e consequentemente melhor a performance miocárdica. A limitação para estes níveis tensionais diminuídos é a própria sintomatologia do doente. Alguns pacientes, como os vitimados de grandes infartos do miocárdio, que desenvolveram grandes dilatações cardíacas com disfunções ventriculares severas, evoluem com valores reduzidos de PA (PAS < 100 mmHg). Em pacientes com IC avançada, a hipotensão é associada com pior prognóstico quando comparada com valores de pressão arterial elevados⁹.

Disfunção diastólica

O tratamento da insuficiência cardíaca diastólica carece de medidas que atuem especificamente sobre esta alteração. Pela forte associação, nesta condição, entre hipertensão arterial mal controlada e geometria do ventrículo esquerdo alterada (hipertrofia concêntrica ou excêntrica, ou remodelamento concêntrico), o foco do tratamento deve estar no controle da pressão arterial e normalização da geometria ventricular. Atualmente, os dados disponíveis sugerem que as melhores opções neste sentido são os IECA e os BRA. Entretanto, sabe-se que toda droga anti-hipertensiva efetiva é capaz de reduzir a HVE¹⁰.

Drogas específicas

Diuréticos

O uso de diuréticos deve ser feito com o objetivo de reduzir os sintomas congestivos e otimizar o controle da pressão arterial nos indivíduos com a associação HA e IC. Apesar dos benefícios clínicos, o uso das medicações não reduziu a mortalidade neste grupo de pacientes. Em disfunções ventriculares leves, os diuréticos tiazídicos podem ser usados, especialmente por sua maior potência anti-hipertensiva quando comparados com diuréticos de alça, por exemplo. À medida que a função ventricular ou renal passam a ficar comprometidas, os diuréticos de alça se tornam cada vez mais importantes no tratamento¹.

Inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA e BRA)

A recomendação de que os IECA devem ser usados em todos os pacientes hipertensos com qualquer grau de disfunção ventricular é baseada na análise do subgrupo de hipertensos de grandes estudos clínicos controlados focados na IC, como o SOLVD¹¹, o AIRE¹² e o TRACE¹³. Todos estes estudos mostraram uma redução significativa na mortalidade total, na hospitalização por descompensação da IC, nos desfechos isquêmicos e nos custos do tratamento com o uso dos IECA. O uso alternativo dos BRA já é também respaldado por diversos estudos, mas sua associação com os IECA ainda é objeto de questionamentos.

As doses utilizadas devem ser as maiores doses toleradas que não causem efeitos colaterais limitantes ao seu uso, como hipotensão sintomática, por exemplo¹⁴.

Betabloqueadores

A terapia com betabloqueadores reduz de forma inquestionável a mortalidade em pacientes com HA e IC. Apesar de seu efeito inotrópico negativo intrínseco, esta classe de medicação exerce efeitos benéficos na IC ao diminuir a atividade excessiva do sistema adrenérgico presente em tais indivíduos. Com isso, estas medicações são capazes de reduzir a frequência cardíaca, controlar a pressão arterial (PA), proteger contra arritmias ventriculares e supraventriculares e exercer efeito anti-isquêmico¹⁵. Em uma metanálise de uma série de estudos clínicos randomizados e controlados, utilizando carvedilol ou bisoprolol por exemplo, o uso dos betabloqueadores foi associado a uma redução de 30% na mortalidade total e a 40% na taxa de hospitalizações em pacientes com IC classe funcional II e III¹⁶.

Os eventuais efeitos metabólicos adversos destas medicações, especialmente a elevação dos níveis de triglicérides, redução do HDL-colesterol e aumento dos níveis glicêmicos, não devem ser motivo para a sua suspensão nos pacientes HAS com IC¹. Prevalecem neste caso os incontestáveis efeitos benéficos de tais medicações quando estão associadas as duas condições mencionadas anteriormente.

Outras drogas

A associação de um antagonista de aldosterona, como a espironolactona, reduziu a mortalidade nos pacientes com IC já recebendo betabloqueadores e inibidores da ECA, conforme demonstrou o estudo RALES¹⁷. O uso desta medicação vem sendo cada vez mais difundido no tratamento da HA, especialmente nos casos resistentes, com recomendações por parte de algumas diretrizes de tratamento de utilizá-la como quarta droga em associação.

Considerações finais

Para melhor efetividade do tratamento dos pacientes com hipertensão arterial e alguma forma de insuficiência cardíaca associada, devemos sempre levar em conta a importância ainda maior das medidas não-medicamentosas. Deve haver grande atenção para a manutenção do peso em valores adequados, o que facilita em muito o trabalho cardíaco. A restrição ao uso de sal na alimentação encontra também forte apelo por ter dupla finalidade. Da mesma forma, a ingestão de bebidas alcoólicas deve ser cuidadosamente controlada, e se ocorrer deve ser com moderação. A atividade física agrega benefícios no controle da PA e reforça os seus efeitos sobre os “corações auxiliares”, facilitando também o trabalho cardíaco.

A busca de metas da PA com o uso das drogas preferenciais, associada às medidas acima descritas, irá contribuir em muito para a diminuição da morbimortalidade e manutenção da qualidade de vida do grupo de pacientes aqui considerado.



Referências bibliográficas

1. KOSTIS, J.B. Treatment of hypertensive patients with left ventricular systolic dysfunction. In: IZZO, J.L.; BLACK, H.R. (eds.) **Hypertension Primer**. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 463–466.
2. ATALA, M.M.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Relevância clínica da cardiopatia hipertensiva. **Rev. Soc. Cardiol. Estado São Paulo**, v. 1, p. 104–120, 2003.
3. BOCCHI E.A.; BRAGA, F.G.M.; FERREIRA, S.M.A.; *et al.* III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, supl. 1, p. 1–71, 2009.
4. HFSA Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. **Journal of Cardiac Failure**, v. 12, n. 1, p. 1–122, 2006.
5. CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO JR, J.L.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR, J.T.; ROCCELLA, E.J.; AND THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, v. 289, p. 2560–2572, 2003.
6. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. **Am. J. Kidney. Dis.**, v. 43, suppl 1, p. S1–290, 2004.
7. ARAUZ-PACHECO, C.; PARROTT, M.A.; RASKIN, P. Hypertension management in adults with diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, suppl1, p. S65–7, 2004.
8. WILLIAMS, B.; POULTER, N.R.; BROWN, M.J.; *et al.* Guidelines for Management of Hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society. 2004-BHS IV. **J. Hum. Hypertens.**, v. 18, p. 139–185, 2004.
9. COHN, J.N. Drug therapy: the management of chronic heart failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 335, p. 490–498, 1996.
10. DEVEREUX, R.B. Management of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. In: IZZO, J.L.; BLACK, H.R. (eds.) **Hypertension Primer**. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 460–463.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. **N. Engl. J. Med.**, v. 327, p. 685–691, 1992.
12. BALL, S.G.; HALL, A.S.; MURRAY, G.D. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure (AIRE). **Lancet**, v. 342, p. 821–828, 1993.
13. KOBER, L.; TORP-PEDERSEN, C.; CARLSEN, J.E. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, p. 1670–1676, 1995.
14. GARG, R.; YUSUF, S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. **JAMA**, v. 273, p. 1450–1456, 1995.
15. BRISTOW, M.R. Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. **Circulation**, v. 101, p. 558–569, 2000.
16. PACKER, M.; ANTONOPOULOS, G.V.; BERLIN, J.A. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. **Am. Heart. J.**, v. 141, n. 6, p. 899–907, 2001.
17. PITT, B.; ZANNAD, F.; REMME, W.J.; CODY, R.; CASTAIGNE, A.; PEREZ, A.; PALENSKY, J.; WITTES, J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, n. 10, p. 709–717, 1999.



NUTRIÇÃO

Acompanhamento nutricional de portadores de síndrome metabólica

Nutritional monitoring of patients with metabolic syndrome

Autoras:

Estelamaris Tronco Monego*

Nutricionista, Professora-Doutora da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás

Maria do Rosário Gondim Peixoto

Nutricionista, Professora-Doutora da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás

Simoni Urbano da Silva

Acadêmica do Curso de Nutrição da Universidade Federal de Goiás

Palavras-chave: síndrome metabólica, alimentação, guias alimentares.

Key words: metabolic syndrome, feeding, food guide.

Resumo

A síndrome metabólica consiste em uma combinação de fatores de risco cuja alta magnitude é fartamente demonstrada em estudos realizados ao redor do mundo. Dentre as razões para sua ocorrência, o estilo de vida e comportamentos de risco adotados pelo paciente são fatores proeminentes. Este artigo tem a finalidade de apresentar aspectos relacionados ao tratamento dietético e discutir o Guia Alimentar para a População Brasileira como uma possibilidade de tratamento não-farmacológico. Para tanto, apresenta as orientações nutricionais para o controle da síndrome metabólica e as diretrizes do guia, sua aplicação atendendo ao preconizado no tratamento da síndrome metabólica. No plano alimentar deve ser proposto cardápio diário variado, incluindo fontes de carboidratos, na sua maioria complexos e preferencialmente integrais – frutas, verduras e legumes devem ser incluídos em todas as refeições –, leite e derivados desnatados; carnes magras e peixes; leguminosas; castanhas e sementes. Por outro lado, deve-se evitar alimentos e bebidas concentrados em açúcares, gorduras e sal. Para além do tratamento dietético, propõe-se uma reflexão para o profissional de saúde quanto ao seu papel na motivação e adesão do paciente, ao mesmo tempo que se indica o caminho da pactuação, em que a escuta das limitações na adesão à dieta e a valorização de preferências do paciente são um caminho possível para o estabelecimento de conhecimento, habilidades e atitudes em prol de um estilo de vida saudável.

Abstract

Metabolic syndrome is a combination of risk factors and its high magnitude is strongly demonstrated in studies conducted around the world. Among the reasons for its occurrence, lifestyle and risk behavior adopted by the patient are prominent factors. This article aims to present aspects related to dietary treatment and discuss the Food Guide for the Brazilian population as a possibility of non pharmacological treatment. It presents the nutritional guidance to the control of metabolic syndrome and the guidelines of the guide, its application in accordance with the recommended to the treatment of metabolic syndrome. In the food plan should be proposed daily menu varied, including sources of carbohydrates, mostly complex and preferably whole – fruit and vegetables should be included at every meal –, skimmed milk and derivatives; lean meats and fish, beans, nuts and seeds. Furthermore, food and drink concentrated in sugars,

*Endereço para correspondência:

Av. João Leite, 360 – Casa 27
Setor Santa Genoveva
74670-040 – Goiânia – GO
E-mail: emonego@fanut.ufg.br

O Projeto Alimentação Saudável é financiado pela Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde.

Recebido em 13/07/2009. Aceito em 12/08/2009.



fats and salt must be avoided. In addition, for dietoterapic treatment, it proposes a reflection of the health professional about their role in motivation and adherence of the patient, while showing the way of agreement, where the hearing of the limitations in adherence to diet and recovery of the patient's preference is a possible way in the establishment of knowledge, skills and attitudes for a healthy lifestyle.

Introdução

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo caracterizado por um grupo de fatores de risco para as doenças cardiovasculares e o diabetes melito tipo 2, dentre os quais se destacam a obesidade abdominal, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica. Interligando estas alterações metabólicas está a resistência à insulina¹.

Os critérios mais utilizados na detecção dos indivíduos portadores de SM são os definidos pelo *National Cholesterol Education Program's – Adult Treatment Panel III* (NCEP – ATP III) e a proposta da *International Diabetes Federation* (IDF)^{2,3}.

A prevalência da SM tem variado segundo as características da população estudada e os critérios diagnósticos adotados, sendo que entre os norte-americanos a prevalência foi de 31,9%⁴, de acordo com os critérios revisados do NCEP/ATP III². A maior ocorrência dessa síndrome nas últimas décadas deve-se especialmente ao aumento da intensidade e à frequência de exposição aos fatores de risco, à transição nutricional e à longevidade. Neste cenário, destacam-se os comportamentos que desequilibram o balanço energético, induzindo ganho excessivo de peso. Estima-se que um aumento de 5% do peso apresentado aos 20 anos de idade promova um incremento de 200% no risco de desenvolver SM na meia-idade⁵⁻⁷.

Segundo dados da OMS, as DCNT foram responsáveis por 59% da mortalidade (cerca de 31,7 milhões de óbitos) e 43% da carga global de doenças em 1998. Os países em desenvolvimento respondem por cerca de 78% da carga global de DCNT e 85% da carga de doenças do aparelho circulatório. Importante destacar que os fatores de risco mais relevantes para a morbimortalidade ligada às doenças crônicas não-transmissíveis têm grande impacto no aparecimento da síndrome metabólica¹⁶.

Para prevenir e controlar a SM são necessárias ações que envolvam em grande parte a adoção de um estilo de vida saudável, com ênfase na alimentação e na atividade física. Neste artigo foram abordados aspectos relacionados ao tratamento dietético da SM.

Recomendações nutricionais

As orientações nutricionais gerais ou a prescrição de um plano alimentar individualizado para controle da SM têm, como objetivos básicos: redução e manutenção de peso corpóreo adequado; controle dos níveis séricos de colesterol total e frações (LDL-C < 100 mg/dL e HDL-C = 50 mg/dL para mulheres

ou = 40 mg/dL para homens) e de triglicérides (< 150 mg/dL); controle da glicemia (glicemia de jejum < 100 mg/dL e glicemia pós-prandial < 140 mg/dL); e redução e estabilização dos níveis pressóricos^{2,3}.

A associação de um plano alimentar para a redução de peso com a prática regular de exercício físico é considerada terapia primária para o tratamento de pacientes com síndrome^{8,3}. Esta conduta possibilita a redução expressiva da circunferência de cintura e da gordura visceral⁹, melhora significativamente a sensibilidade à insulina, diminuindo os níveis plasmáticos de glicose¹⁰, e reduz a pressão arterial¹¹ e os níveis de triglicérides, com aumento do HDL-colesterol¹².

Para o controle primário da SM, os especialistas da IDF recomendam aumento da atividade física e da ingestão de fibras e redução do consumo de calorias, sal e gorduras totais e saturadas³.

O plano alimentar deve ser individualizado e prever uma redução de peso sustentável de 5% a 10% do peso corporal inicial³. Esta meta inclui dieta hipocalórica, com uma redução de 500 kcal a 1.000 kcal, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5 kg a 1,0 kg/semana¹³.

As recomendações existentes para esta síndrome incluem elevado consumo de frutas, vegetais e grãos integrais; limitado consumo de colesterol dietético (< 300 mg/dia) e açúcar refinado; moderada ingestão de gorduras totais e eliminação das gorduras *trans*². A Diretriz Brasileira recomenda que os carboidratos representem de 50% a 60% das calorias totais; as gorduras totais, de 25% a 35% – sendo os ácidos graxos saturados < 10%, os poli-insaturados < 10% e os monoinsaturados até 20% das calorias totais –, e as proteínas correspondam a 15% das calorias totais. O consumo de colesterol deve ser menor que 300 mg/dia, e a ingestão de fibras alimentares, entre 20 a 30 gramas diários. O sal de cozinha deve ser limitado a 6 g/dia¹³.

A partir dos anos 90, com o acúmulo de evidências sobre o aumento da prevalência das DCNT, uma série de documentos indicando possibilidades no seu manejo foram escritos¹⁴⁻¹⁶. Na mesma perspectiva, o Ministério da Saúde elaborou o Guia Alimentar da População Brasileira¹⁷, cujos fundamentos¹⁸ e diretrizes permitem uma aproximação com o manejo nutricional de portadores de síndrome metabólica.

Algumas metanálises de ensaios de intervenção e revisões sistemáticas têm mostrado a eficácia de dietas mais pobres em gorduras na perda de peso de pessoas com sobrepeso ou obesas e na manutenção de peso de pessoas eutróficas. Estudos bem conduzidos sugerem que uma dieta pobre em gordura, rica em proteína e em carboidratos com alto conteúdo de fibras (de diferentes vegetais, frutas e grãos) promove mais saciedade, com menor taxa calórica, que alimentos gordurosos, produzindo, ainda, benefícios para a lipemia e níveis pressóricos^{19,20}. Reforçando estes achados, indivíduos que não apresentam fatores de risco para SM mantêm um padrão alimentar em que a ingestão de frutas, vegetais e produtos lácteos desnatados é maior, enquanto o consumo de bebidas açucaradas é menor²¹. Foi ainda evidenciado que o aumento da densidade energética da dieta está diretamente associado com a SM²².





TABELA 1

APLICAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DO GUIA ALIMENTAR PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

Recomendação do Guia Alimentar ¹⁸	Orientação para pacientes com SM
Alimentos saudáveis e refeições	Cardápio diário variado, incluindo fontes de carboidratos, na sua maioria complexos (arroz e farináceos) e preferencialmente integrais, frutas, verduras e legumes, leite e derivados desnatados, carnes magras e peixes ^{24,25} .
Cereais, tubérculos e raízes	Indicar arroz, milho e trigo (preferencialmente integrais), tubérculos (batatas), raízes (mandioca), que devem ser a mais importante fonte de energia das refeições ²⁶ .
Frutas, legumes e verduras	Incentivar diferentes formas de preparo para realçar o sabor, devem ser incluídos em todas as refeições ^{24,18} .
Feijões e outros alimentos vegetais ricos em proteína	Sugerir feijão, ervilha seca, grão de bico, fava, soja e lentilha, variando na forma de preparo para valorizar o sabor. Castanhas e sementes (girassol, gergelim, abóbora) devem ser usadas com moderação ²⁷ .
Leite e derivados, carnes e ovos	Indicar leite e derivados desnatados somente para adultos. Carnes brancas são preferenciais. Ovos devem ser usados para compor preparações não-fritas. Charque e embutidos devem ser consumidos ocasionalmente ^{27,28} .
Gorduras, açúcares e sal	Evitar alimentos e bebidas concentrados em açúcares, gorduras e sal. Optar por preparações que não são fritas. Acentuar o sabor dos alimentos com ervas secas ou suco de frutas ²⁹ .
Água	Incentivar o consumo de 6 a 8 copos de água por dia. Enfatizar que, quanto maior percentual de água tem um alimento ou preparação, menor a sua densidade energética ³⁰ .

¹⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. *Guia Alimentar para a População Brasileira: Promovendo a Alimentação Saudável*, 2006.

As recomendações gerais para a alimentação saudável proposta pelo Guia Alimentar parecem ser suficientes para promover a perda de peso e a melhora global dos fatores de risco da SM, conforme apresentado na tabela 1. Porém, caso seja necessário uma dieta individualizada, o paciente deve ser encaminhado a um profissional da área de nutrição²³.

Para que ocorram mudanças permanentes no hábito alimentar do portador da SM, é preciso que se utilizem estratégias para tornar os alimentos atraentes e palatáveis ao paciente. A gastronomia é uma aliada: técnicas de cocção, tais como o cozimento a vapor, isento de gordura adicionada, concentram o sabor e diminuem a perda de nutrientes; o uso de frutas nas preparações salgadas e a substituição do sal por outros temperos isentos de sódio, como limão, alho, cebola, cheiro-verde, orégano e manjerição, podem ser estratégias bem sucedidas³¹.

Além da dieta

A prevenção de DCNT pressupõe a adoção de padrões alimentares em que práticas saudáveis no contexto individual, familiar e coletivo estejam presentes em todas as fases do ciclo de vida. Por outro lado, as possibilidades evidenciadas pela modificação na dieta e no modo de alimentar-se incluem, além das evidências científicas, as modificações no estilo de vida que o indivíduo aceita incorporar, a valorização cultural e étnica e, especialmente, uma participação ativa no processo de construção de um novo padrão alimentar³².

Novos modelos de atenção, nos quais se incluem habilidades de comunicação, estratégias de mudança de comportamento, abordagens multidisciplinares, educação do paciente e habilidades de aconselhamento, são desejáveis para que o



indivíduo se torne elemento ativo no seu próprio cuidado. Aos profissionais de saúde cabe considerar que é indicada uma mudança de paradigma, em que o modelo de tratamento, muitas vezes fragmentado e ineficaz, busque atender as necessi-

dades globais de saúde, seja pela integração de cuidados profissionais ou pela possibilidade de atenção em diversos níveis, resultando em mais eficiência e sobretudo numa experiência menos frustrante para os pacientes.

Referências bibliográficas

1. CARAMELLI, B. Síndrome metabólica e risco cardiovascular. **Revista SOCESP**, v. 14, n. 4, p. 2004.
2. 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 JR., S.C.; SPERTUS, J.A.; COSTA, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, Dallas, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005.
3. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**. Brussels, 2005. Disponível em: <http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf>. Acesso em: 05 ago 2009.
4. FORD, E.S.; GILES, W.H.; MOKDAD, A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. **Diabetes Care**, v. 27, n. 10, p. 2444–2449, 2004.
5. EVERSON, S.A.; GOLDBERG, D.E.; HELMRICH, S.P.; LAKKA, T.A.; LYNCH, J.W.; KAPLAN, G.A.; SALONEN, J.T. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. **Diabetes Care**, v. 21, p. 1637–1643, 1998.
6. BARRETO, S.M.; PASSOS, V.M.; CARDOSO, A.R.; LIMA-COSTA, M.F. Quantifying the risk of coronary artery disease in a community: the Bambui project. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 81, n. 6, p. 556–561, 2003.
7. REDDY, K.S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. **Circulation**, v. 97, n. 6, p. 596–601, 1998.
8. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143–3421, 2002.
9. HENRISSSEN, E.J. Exercise effects of muscle insulin signaling and action. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **J. Appl. Physiol.**, v. 93, p. 788–796, 2002.
10. HOUMARD, J.A.; TANNER, C.J.; SLENTZ, C.A.; DUSCHA, B.D.; MCCARTNEY, J.S.; KRAUS, W.E. The effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. **J. Appl. Physiol.**, v. 96, p. 101–106, 2004.
11. BACON, S.L.; SHERWOOD, A.; HINDERLITER, A.; BLUMENTHAL, J.A. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. **Sports Med.**, v. 34, p. 307–316, 2004.
12. CARROL, S.; DUDFIELD, M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. **Sports Med.**, v. 34, p. 371–418, 2004.
13. BRANDÃO, A.P. (Coord.). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.7, n. 4, p. 126–159, 2004.
14. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cuidados inovadores para condições crônicas**. Geneva, 2002. 105 p. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/publico.cfm?codigo=62>>. Acesso em 10 ago 2009.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy on diet, physical activity and health**. Geneva: World Health Organization, 2004. Disponível em: <http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R17-en.pdf>. Acesso em: 10 ago 2009.
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION (2003). **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 2003. [WHO Technical Report Series, 916].
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira: **Promovendo a alimentação saudável**. Brasília, 2006. Disponível em: <<http://nutricao.saude.gov.br/publicacoes.php>>. Acesso em 09 ago 2009.
18. BARRETO, S.M. (Coord.) **Análise da estratégia global para alimentação saudável, atividade física e saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <http://nutricao.saude.gov.br/pas.php?conteudo=estrategia_global>. Acesso em: 08 ago 2009.
19. STRUP, A.; RYAN, L.; GRUNWALD, G.K.; STORGAARD, M.; SARIS, W.; MELANSON, E.; HILL, J.O. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of *ad libitum* low-fat dietary intervention studies. **Br. J. Nutr.**, v. 83, s. 1, p. S25–S32, 2000.
20. HOOPER, L.; SUMMERBELL, C.D.; HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, R.L.; CAPPS, N.E.; SMITH, G.E.; RIEMERSMA, R.A.; EBRAHIM, S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. **BMJ**, v. 322, p. 757–763, 2001.
21. YOO, S.; NICKLAS, T.; BARANOWSKI, T.; ZAKERI, I.F.; YANG, S.J.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. Comparison of dietary intakes associated with metabolic syndrome risk factors in young adults: the Bogalusa Heart Study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, p. 841–848, 2004.
22. MENDOZA, J.A.; DREWNOWSKI, A.; CHRISTAKIS, D.A. Dietary Energy Density Is Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome in U.S. Adults. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 974–979, 2007.
23. CAVALCANTI, S.; BRAGA, M.F.B. **Síndrome metabólica: tratamento não-farmacológico para redução do risco cardiovascular**. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes, 2006. 7 p.
24. AZADBAKHT, L.; MIRMIRAN, P.; ESMAILLZADEH, A.; AZIZI, T.; AZIZI, F. Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 28, p. 2823–2831, 2005.
25. ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOTOLA, M.; DI PALO, C.; GIUGLIANO, F.; GIUGLIANO, G.; D'ARMIENTO, M.; D'ANDREA, F.; GIUGLIANO, D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. **JAMA**, v. 292, n. 12, p. 1440–1446, 2004.
26. MCKEOWN, N.M.; MEIGS, J.B.; LIU, S.; WILSON, P.W.; JACQUES, P.F. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 390–398, 2002.
27. LINN, T.; GEYER, R.; PRASSEK, S.; LAUKE, H. Effect of dietary protein intake on insulin-dependent *Diabetes mellitus*. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 3938–3943, 1996.
28. RICCARDI, G.; GIACCO, R.; RIVELLESE, A.A. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. **Clin. Nutr.**, v.23, p. 447–456, 2004.
29. STAMLER, J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. **Am. Jr. Clin. Nutr.**, v. 65, p. 183S–402S, 1997.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 57ª ASSEMBLÉIA MUNDIAL DE SAÚDE. WHA57.17. **Estratégia global em dieta, atividade física e saúde**. Maio de 2004.
31. MONEGO, E.T.; MAGGI, C. Gastronomia na promoção da saúde dos pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 11, n. 2, p. 105–108, 2004.
32. MONEGO, E.T.; PEIXOTO, M.R.G. Alimentação e doenças cardiovasculares – recomendações dietéticas nas dislipidemias, na hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca. In: PORTO, C. C.; PORTO, A. L. (orgs.). **Doenças do Coração. Prevenção e Tratamento**. 2ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2005, p. 153–160.





SIMPÓSIO INTERNACIONAL

Conduta na hipertensão: um desafio na prática clínica

19º Encontro Europeu de Hipertensão
Sociedade Europeia de Hipertensão
Milão, Itália – Junho/2009

No decorrer das atividades científicas do 19º Encontro Europeu de Hipertensão, promovido pela Sociedade Europeia de Hipertensão e realizado em Milão, Itália, em junho de 2009, foi desenvolvido o

Simpósio Internacional “Conduta na hipertensão: um desafio na prática clínica”.

Os palestrantes convidados representaram parte expressiva dos muitos pesquisadores de renome mundial dedicados ao estudo da doença hipertensiva:

- Dr. Giuseppe Mancia
Milão, Itália
- Dr. Thomas Unger
Berlim, Alemanha
- Dr. Bryan Williams
Leicester, Reino Unido
- Dra. Sarah Jarvis
Londres, Reino Unido

Conduta na hipertensão: um desafio na prática clínica

O tema de particular destaque no evento foi o manejo terapêutico do paciente hipertenso e suas múltiplas implicações clínicas. Trata-se de um tópico básico que vem desafiando o raciocínio clínico há muitas décadas, mas que precisa ser equacionado sem perda de tempo, pois níveis pressóricos cronicamente elevados sabidamente desencadeiam ou agravam complicações cardiovasculares fundamentais, como os acidentes vasculares cerebrais e a insuficiência cardíaca, entre outras.

O assunto foi abordado pelo Dr. Giuseppe Mancia, Professor de Medicina, Chefe do Departamento de Medicina da Universidade de Milano-Bicocca e Hospital San Gerardo, Milão/Monza, Itália. Os principais tópicos de sua palestra são resumidos a seguir.

Quanto maior a redução da PA, menor será a incidência de eventos cardiovasculares

Segundo dados de metanálise desenvolvida por Staessen JA *et al.* (J Hypertens, 2003; 21: 1055–1076), está bem comprovado que, quanto maior o nível de diminuição das cifras pressóricas pelo tratamento anti-hipertensivo instituído, menores serão os riscos de complicações cardiovasculares e renais. Esse benefício tem sido ainda maior nos grupos com valores basais de PA mais elevados, como foi demonstrado também pelo estudo ONTARGET, que incluía o uso de telmisartana, um BRA de reconhecida eficácia anti-hipertensiva.

É importante ressaltar que, segundo estudo de Sleight P *et al.* (J Hypertens, 2009; 27(7): 1360–1369), independentemente da PA basal, quanto maior for a diminuição dos níveis de pressão arterial, maior será a redução de eventos, particularmente de acidentes vasculares cerebrais (quadro 1).

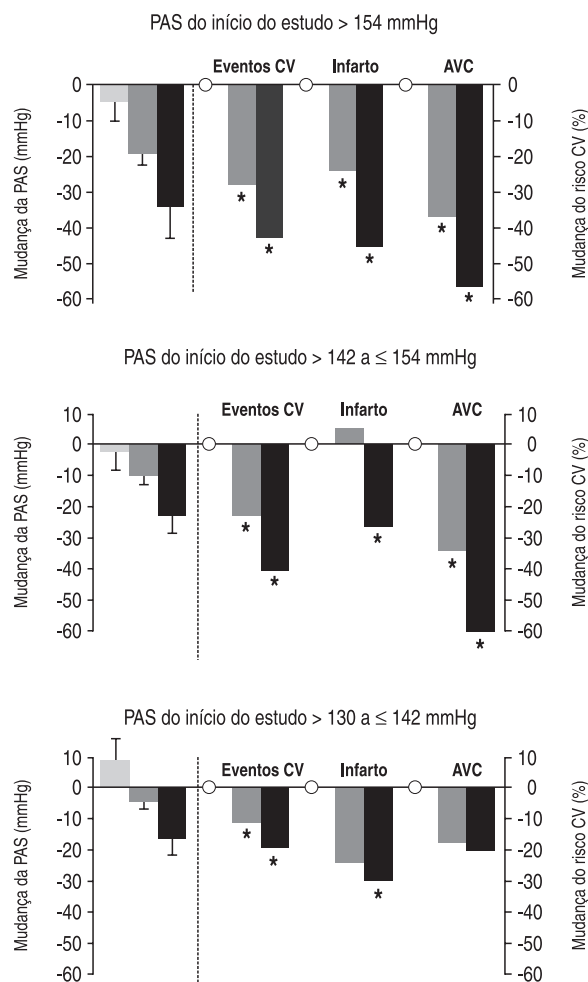
Apesar dos recursos terapêuticos disponíveis, o número de hipertensos controlados permanece abaixo das metas desejadas.

Embora se possa constatar constantes demonstrações da eficácia e da boa tolerabilidade da terapêutica anti-hipertensiva atual, pesquisas relevantes, a exemplo do conhecido estudo PAMELA, revelam que o número de pacientes com PA controlada abaixo do patamar de 140/90 mmHg segue em níveis preocupantes, atingindo em alguns países o percentual de apenas 30%.

Procurando encontrar explicações para esse fenômeno paradoxal, os levantamentos realizados mostram que há diversos fatores envolvidos no problema, indicando que alguns dependem da atitude do médico, outros do comportamento do próprio paciente e outros ainda da falta de interação deles (quadro 2).

QUADRO 1

RELAÇÃO ENTRE AS MUDANÇAS NA PAS INDUZIDAS POR TRATAMENTO A PARTIR DE DIFERENTES VALORES INICIAIS DE PAS NO ESTUDO ONTARGET



* Estatisticamente significativa

Sleight P, et al. J Hypertens 2009; 27(7): 1360–1369

QUADRO 2

FALTA DE ADEÇÃO ADEQUADA AO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

Causas dependentes do paciente seriam:

- Falta de informação suficiente.
- Aversão a aceitar um tratamento que deve ser mantido durante toda a vida.
- Efeitos adversos das drogas prescritas.
- Ineficácia real (ou percebida) do tratamento.
- Custos da medicação ou dificuldade de acesso ao sistema de saúde.
- Nível educacional do paciente, hábitos ou demografia.
- Complexidade do tratamento (mais de duas tomadas, por dia).

Causas dependentes do médico seriam:

- Falta de atualização científica.
- Inércia clínica.
- Indicação de posologia abaixo do nível ideal.
- Uso limitado das combinações anti-hipertensivas disponíveis.
- Fraca relação médico-paciente.
- Consultas curtas e pouco frequentes.
- Informação limitada nas duas direções.
- Dificuldade de leitura das prescrições médicas (caligrafia, etc).

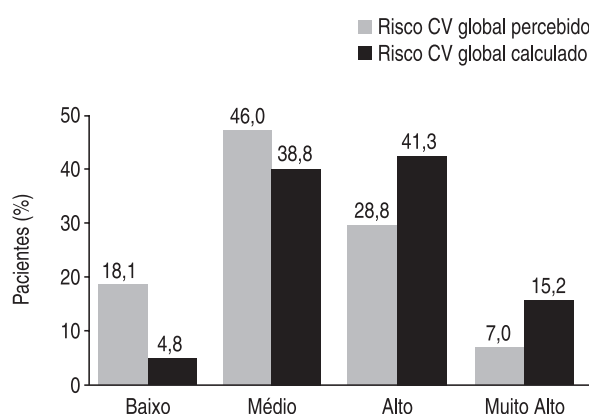
Um aspecto que merece observação especial refere-se à chamada “inércia clínica”, uma vez que, de acordo com a pesquisa de Coca A *et al.* (J Hypertens, 1999; 17(10): 1471–1480), cerca de 87% dos médicos estudados esperavam até a consulta seguinte para fazer os ajustes necessários ao tratamento antes preconizado. Entre os 13% que efetivamente ajustavam o esquema terapêutico instituído, 40% mudavam a medicação utilizada.

Outro aspecto a ser valorizado relaciona-se à necessária valorização do risco cardiovascular global associado ao quadro hipertensivo. Muitos profissionais negligenciam essa medida que, na prática, é essencial para definir as metas de PA a serem atingidas em cada caso.

Constata-se aqui que as diretrizes, consensos ou guias de orientação (*guidelines*) são pouco utilizados por grande parte dos clínicos. Há estudos mostrando que somente 14% deles seguem sempre as diretrizes estabelecidas, 43%, às vezes e 25%, raramente.

QUADRO 3

SUBESTIMAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE RISCO ALTO E MUITO ALTO POR PARTE DOS MÉDICOS



Mancia G, et al. J Hypertens, 2004; 22: 51-57

Como consequência, há uma certa tendência de os médicos superestimarem o risco em pacientes que, na verdade, são de baixo risco, e subestimá-lo em hipertensos com risco alto ou muito alto (Mancia G et al., J Hypertens, 2004; 22: 51-57) – quadro 3.

Dentro desse contexto, o problema principal tem sido o controle da pressão arterial sistólica (PAS). No estudo PAMELA, por exemplo, a manutenção da PAS em níveis adequados foi insatisfatória, sobretudo entre hipertensos idosos, parcela da população que sabidamente evolui com riscos mais acentuados de complicações cardiovasculares.

Falta de adesão adequada ao tratamento anti-hipertensivo

As reconhecidas dificuldades de controle mais efetivo e consistente das cifras pressóricas estão principalmente associadas à falta de adesão do paciente às medidas instituídas, favorecendo o aumento da prevalência de eventos cérebro e cardiovasculares (Redón J et al., Hypertension, 2007; 49: 799).

A situação atual vem melhorando desde os anos 90, em comparação com períodos anteriores, de 20 a 30 anos passados. Entretanto, como indicam os dados do NHANES, essas conquistas parecem ter estacionado em determinados patamares que, embora melhores, ficam ainda abaixo do necessário (Chobanian AV et al., JAMA, 2003; 289: 2560-2572).

Os resultados do estudo EUROASPIRE, desenvolvido entre 1996 e 2006, com pacientes sob tratamento após infarto agudo do miocárdio, revelaram a mesma tendência de baixo nível de controle da PA, em contraste com os bons dados obtidos em relação à colesterolemia.

Procurando modificar esse panorama tão preocupante em todo o mundo, as Sociedades Europeias de Hipertensão e de Cardiologia enfatizaram em suas recentes diretrizes uma série de recomendações destinadas a estimular a maior adesão do

As diretrizes das ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) fazem recomendações para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento anti-hipertensivo:

- Utilizar agentes anti-hipertensivos eficazes, bem tolerados e com esquemas simples de administração.
- Explicar aos pacientes as causas de sua hipertensão e as vantagens do tratamento.
- Tentar minimizar os problemas de custo peculiares de cada país.
- Melhorar a relação médico-paciente, que atualmente não é ideal.
- Manter um esquema de consultas frequentes para não perder o controle do paciente.
- Obter a cooperação de outros pacientes e acompanhantes.
- Superar a inércia clínica.

paciente à terapêutica anti-hipertensiva, como mostra o quadro aqui apresentado.

Pesquisas de ordem prática, como o estudo FORLIFE, realizado na Itália, confirmaram que medidas objetivas, a exemplo das introduzidas pelas SEH e SEC, mostram-se eficazes e úteis. Nesse trabalho, por exemplo, foram incluídos 12 mil pacientes controlados por clínicos gerais. Na fase inicial, apenas 12% dos indivíduos pesquisados apresentavam controle adequado da PA. Seis meses depois, no entanto, esta cifra subiu para 51%, refletindo boa resposta às recomendações sugeridas (Mancia G et al., J Hypertens, 2005; 23: 1575).

Diante de tais resultados, conclui-se que há grandes potenciais para melhorar o nível de controle da PA, justificando os esforços que vêm sendo dispendidos por entidades médicas de grande parte dos países para estimular os compromissos de médicos e pacientes com o tratamento anti-hipertensivo.

Nota: Os dados e resultados desta apresentação foram obtidos pelo Staff Médico da EP Comunicações Brasil, a partir da presença no Simpósio “The challenge of control of hypertension in real life”, 19th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension, Milan, Italy, June 2009. A informação resumida pode ser preliminar e estar sujeita a alterações. É apresentada somente como apoio para atualização sobre temas de interesse de médicos e tem fins exclusivamente educativos.

Na próxima edição, será abordado o tema “Fatores de risco para doenças cardiovasculares: importância da identificação e controle”, de autoria do Dr. Fernando Nobre – Coordenador da Unidade de Hipertensão da Divisão de Cardiologia – HC-FMRPUSP e Presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Alunos da USP trocam férias por “Jornada Científica”

Em parceria com a **Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH)**, sob a coordenação da Profª Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho, do Instituto de Ciências Biomédicas da USP (ICB-USP) e orientação da Drª Frida L. Plavnik, da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e secretária da SBH, 42 estudantes de graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo realizaram campanhas preventivas de hipertensão e diabetes. Liderados pelos estudantes Juliana E. de Andrade e Pedro Henrique Papoto, eles integraram o projeto *Jornada Científica dos Acadêmicos de Farmácia e Bioquímica da USP, desenvolvido* no município de Córrego Fundo, Minas Gerais. A jornada iniciou-se no dia 5 e foi finalizada no dia 20 de janeiro de 2009. Além da SBH, o projeto recebeu apoio de entidades privadas, como Roche Diagnóstica, Bauducco e Yoki Alimentos. Os trabalhos contaram também com o acompanhamento das professoras Primavera Borelli (orientadora) e Alice Serpentino (farmacêutica responsável) e de dois alunos de Audiovisual da ECA-USP.

As campanhas foram realizadas nos finais de semana – dias 10, 11, 17 e 18/01 –, no período da manhã, das 8 às 12 horas, sendo gratuitas e abertas para toda a população. Elas foram organizadas em quatro etapas: primeiramente, aplicou-se um questionário sobre hábitos e condições de saúde. Em seguida, o indivíduo teve sua pressão arterial aferida com aparelhos cedidos pela SBH e pelo ICB-USP. Na terceira etapa, os indivíduos foram submetidos aos exames de glicemia, empregando o sistema *Accu Check®*, cedidos pela Roche Diagnóstica. Na quarta etapa, os pacientes eram encaminhados para outras salas, onde recebiam orientação específica dos

jornadeiros, munidos de panfletos e cartilhas, também doados pela SBH. Os indivíduos que apresentaram resultados fora do padrão considerado normal foram orientados a procurar ajuda médica. Após as atividades, os pacientes receberam um lanche.

No total, foram realizados aproximadamente 400 exames, sendo 56% em mulheres e 44% nos homens. Entre as mulheres, 67% apresentaram pressão arterial (PA) normal e 33%, PA acima do normal. Nos homens, as cifras apresentadas foram 71% de PA normal e 29% de PA acima do normal. Os valores de referência utilizados foram:

- PA normal (< 120/80 mmHg),
- PA acima do normal (> 130/80 mmHg).

Em relação aos 235 exames de glicemia considerados válidos, nos quais os pacientes encontravam-se em jejum maior ou igual a 8 horas, 61% eram mulheres e 39%, homens. As mulheres apresentaram 87% de glicemia normal e 23% de glicemia acima do normal. Entre os homens, 92% apresentaram glicemia normal e 8%, glicemia acima do normal.



As fotos ilustram a Jornada Científica dos Acadêmicos de Farmácia e Bioquímica da USP, que trocaram os finais de semana de suas férias, em janeiro de 2009, para realizarem exames gratuitos de tomada da PA e glicemia em jejum em cidadãos do município de Córrego Fundo, MG.





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 seqüencial** (sistema numérico), na ordem em que a citação aparece no texto. Devem ser digitadas em espaço simples e separadas entre si por espaço duplo.

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

Livro

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

Capítulo de Livro

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

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

Ex.: AGMO, A et al.

Revista (Artigos de Periódicos)

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

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

In press ou no Prelo

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

Obs:

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

Dissertação (Mestrado) / Tese (Doutorado)

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

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

Evento

Trabalho apresentado em evento

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

Trabalho de evento publicado em periódico

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