

HIPERTENSÃO

- Circulação coronariana
Aspectos fisiológicos
- Insuficiência coronariana na hipertensão arterial
Aspectos fisiopatológicos
- Estratificação de risco em pacientes hipertensos com dor torácica
Apresentação de caso clínico
- Pico hipertensivo matinal ("morning surge") e a relação com eventos cardiovasculares
- Impacto de fatores sociais e da migração na etiopatogenia da hipertensão arterial
- A influência da posição do braço na medida da pressão arterial
- Hipertensão arterial e dislipidemia: implicações terapêuticas e prognósticas
- Genética, hipertensão arterial e doença coronária

As conquistas e realizações gratificantes do 20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension

Representando o primeiro encontro científico da Sociedade Internacional de Hipertensão na América do Sul, o **20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension**, realizado em São Paulo, SP, no período de 15 a 19 de fevereiro de 2004, foi um acontecimento marcante sob qualquer ângulo de análise.

Essa realização foi promovida pelo esforço conjunto da Sociedade Internacional de Hipertensão, da Fundação Oswaldo Ramos (FOR) e da Sociedade Brasileira de Hipertensão sob a presidência do Prof. Dr. Artur Beltrame Ribeiro, Diretor Presidente do Hospital do Rim e Hipertensão da FOR – UNIFESP/EPM.

O trabalho árduo, dinâmico e produtivo exercido ao longo de muitos meses de preparativos pela Comissão Organizadora, foi gratificado pela presença de 2.800 especialistas de 55 países, que aqui vieram com suas idéias e avidéz por novos conhecimentos sobre a doença hipertensiva.

A programação científica do Congresso constou de cento e vinte e sete (127) palestras que foram proferidas por cientistas de 30 países entre os quais: Estados Unidos (30), Brasil (20), Alemanha (9), Itália (8), Austrália (8), Canadá (6), Inglaterra (5), Espanha (4), Japão (30) etc. Além disso foram inscritos 972 resumos, dos quais 166 foram escolhidos para apresentações orais por renomados cientistas nacionais e internacionais. É importante salientar que dentre os trabalhos apresentados, vários foram indicados para premiação:

- **Austin Doyle Award:** Sandosh Padmanabhan - Glasgow, Scotland, UK;
Masato Furashi - Obihiro, Hokkaido, Japan;
- **Pfizer Award:** José Romero - Boston, Massachusetts, USA;
- **Clinical Science Young Investigator Award:** Lucinda Whiteley - Glasgow, Scotland, UK
- **Jiri Widimsky SR Award:** Ana Paula Dantas - São Paulo, SP, Brasil;
Maria do Carmo Franco - São Paulo, SP, Brasil;
Armando Ferreira Vidonho Jr. - São Paulo, SP, Brasil
- **Oswaldo Ramos Award:** Gustavo J. J. Silva - São Paulo, SP, Brasil.
- **Young Investigator Travel Grants (Total 48):** Brasil 10; Japão 10; Canadá 4; Suécia 4; Itália 3; Espanha 3; Alemanha 2; Portugal 2; EUA 2; China 2; Chile 1; Argentina 1; Escócia 1; Holanda 1; Irlanda 1; Dinamarca 1. Travel grants para Delegados de Países com Dificuldades Econômicas - 75 (19 países).

Para satisfazer a essa demanda de informações, foram desenvolvidas também atividades pré e pós Congresso **“Investigator-Initiated Satellite Symposia”**, em São Paulo (3) Porto Alegre (1) Ouro Preto (1) e Córdoba-Argentina (1). Em Porto Alegre, RS, por exemplo, foi realizado um simpósio de caráter internacional sob o tema **“Diabetes, Hipertensão, Obesidade e Doença Cardiovascular”**, organizado pela Dra. Maria Claudia Irigoyen, enquanto em Ouro Preto, MG, acontecia outro simpósio nos mesmos moldes, abordando os **“Peptídeos Vasoativos”**, sob a coordenação do Dr. Robson A. Souza dos Santos.

Embora todos os principais tópicos de interesse atual no estudo da Hipertensão Arterial tenham sido adequadamente abordados, alguns assuntos ganharam particular atenção, em virtude de suas claras implicações práticas e maiores repercussões para a população hipertensa. Nessa linha de abordagem, deu-se ênfase a três entidades principais: obesidade, síndrome metabólica, diabetes.

Infelizmente, os debates sobre levantamentos epidemiológicos mostraram que grande parte dos indivíduos hipertensos permanece sem tratamento apropriado, mesmo em países desenvolvidos e com todos os recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis. Foi, portanto, mais uma demonstração de que esse tema resiste como um desafio de difícil equacionamento tanto para as sociedades médicas como para as autoridades governamentais.

Entre os assuntos mais polêmicos, incluiu-se a chamada **“Polipílula”**, um coquetel de seis substâncias indicadas na prevenção cardiovascular desenvolvido por Nick Wald, do Instituto Wolfson, de Londres, Reino Unido. Seus primeiros resultados acenam com aumento da sobrevivência para indivíduos com mais de 55 anos. Entretanto, é preciso aguardar por evidências mais consistentes para avaliar com maior precisão a oportunidade de uso de tal novidade.

Dra Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

ÍNDICE

Circulação coronariana <i>Aspectos fisiológicos</i>	06
Insuficiência coronariana na hipertensão arterial <i>Aspectos fisiopatológicos</i>	11
Estratificação de risco em pacientes hipertensos com dor torácica <i>Apresentação de caso clínico</i>	14
Pico hipertensivo matinal (“morning surge”) e a relação com eventos cardiovasculares	21
Impacto de fatores sociais e da migração na etiopatogenia da hipertensão arterial	24
A influência da posição do braço na medida da pressão arterial	28
Hipertensão arterial e dislipidemia: implicações terapêuticas e prognósticas	31
Genética, hipertensão arterial e doença coronária	35
Referência em resumo	38
Agenda 2004	42

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural

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

Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br.

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

Assessoria Editorial: Marco Barbato.

Revisão: Márcio Barbosa.

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

HIPERTENSÃO

**Revista da Sociedade
Brasileira de Hipertensão**

EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA

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

FATORES DE RISCO

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES

AValiação DA PRESSÃO ARTERIAL

DRA. ANGELA MARIA G. PIERIN
DR. FERNANDO NOBRE
DR. WILLE OIGMAN

TERAPÊUTICA

DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

BIOLOGIA MOLECULAR

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

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FÁCIO



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

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

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dr. Ayrton Pires Brandão

Vice-Presidente

Dr. Robson A. Souza dos Santos

Tesoureiro

Dr. José Márcio Ribeiro

Secretários

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Armando da Rocha Nogueira

Presidente Anterior

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Conselho Científico

Dra. Angela Maria G. Pierin

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Dr. Ayrton Pires Brandão

Dr. Carlos Eduardo Negrão

Dr. Celso Amodeo

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Décio Mion Jr.

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo C. Vasquez

Dr. Fernando Nobre

Dr. Hélio César Salgado

Dr. Hilton de Castro Chaves Jr.

Dr. João Carlos Rocha

Dr. José Eduardo Krieger

Dr. José Márcio Ribeiro

Dra. Lucélia C. Magalhães

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Robson A. S. Santos

Dr. Wille Oigman

MÓDULO TEMÁTICO

Circulação coronariana

Aspectos fisiológicos

Autores:

Luiz Antonio Machado César*

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP

João Fernando Monteiro Ferreira

Doutor em Cardiologia pela FMUSP, Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP

Resumo

O coração é um órgão aeróbico que recebe oxigênio pela circulação coronária. Existem fatores – anatômicos, físicos, metabólicos, humorais e neurais – que influenciam o fluxo coronário, garantindo o suprimento de oxigênio. Fatores determinantes da oferta de oxigênio são a capacidade de condução de O_2 e o fluxo coronário (resultado do gradiente de pressão entre aorta e átrio direito sobre a somatória das resistências dos vasos epicárdicos, intramiocárdicos e arteríolas); os que influenciam o consumo de O_2 são frequência cardíaca, tensão sistólica da parede do ventrículo e força de contratilidade. As artérias epicárdicas (vasos de condutância) correspondem a 2 – 5 % da resistência, sendo os maiores determinantes da resistência a porção intramiocárdica (a contração miocárdica promove compressão extrínseca, fazendo com que o fluxo ocorra preferencialmente na diástole) e arteríolas (vasos de regulação fina regional, direcionando o fluxo para as diferentes regiões do miocárdio).

*Endereço para correspondência:

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-009 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5387
Fax: (11) 3069-5348
E-mail: dcllucesar@incor.usp.br

Introdução

A primeira descrição de dor torácica relacionada ao termo *angina de peito* foi feita por Willian Heberden em conferência realizada na cidade de Londres em 1768. Iniciou-se, a partir de então, uma longa caminhada para o estudo sobre essa doença – desde o entendimento da fisiologia da circulação coronária até atualmente – por meio de novos métodos de investigação, chegar a um avançado grau de conhecimento sobre as artérias coronárias e a sua apresentação como doença: a insuficiência coronariana¹.

O coração é um órgão aeróbico, que obtém sua energia quase que exclusivamente da oxidação, de forma que o aporte de oxigênio é crucial para a manutenção do metabolismo basal e da atividade contrátil e elétrica das células miocárdicas. A circulação coronária normal consegue prover oxigênio para o coração dentro de uma larga margem de condições. Em repouso o fluxo sanguíneo coronário é de 70 – 90 mL/100 g/minuto e o consumo de oxigênio, de 8 – 10 mL/100 gr/minuto. O coração, ao utilizar o metabolismo aeróbico, extrai e utiliza a maioria do oxigênio contido no suprimento de sangue das artérias coronárias, responsáveis pela irrigação do miocárdio.

Assim, o oxigênio contido no sangue do seio coronário corresponde a uma saturação de hemoglobina de 30% e uma PO_2 de 20 mmHg. Apesar de um discreto aumento do oxigênio oferecido poder ser disponibilizado para o coração por uma grande extração, um aumento de consumo deve ser correspondido por aumento do fluxo sanguíneo coronário. Portanto, um aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio normalmente resulta em um aumento proporcional do fluxo sanguíneo coronário, que, controlado por vários fatores, possibilita aumentar em até seis vezes o fluxo de repouso, advindo o conceito de reserva coronária, ou seja, a capacidade de se prover oxigenação adicional ao miocárdio diante do aumento de consumo.

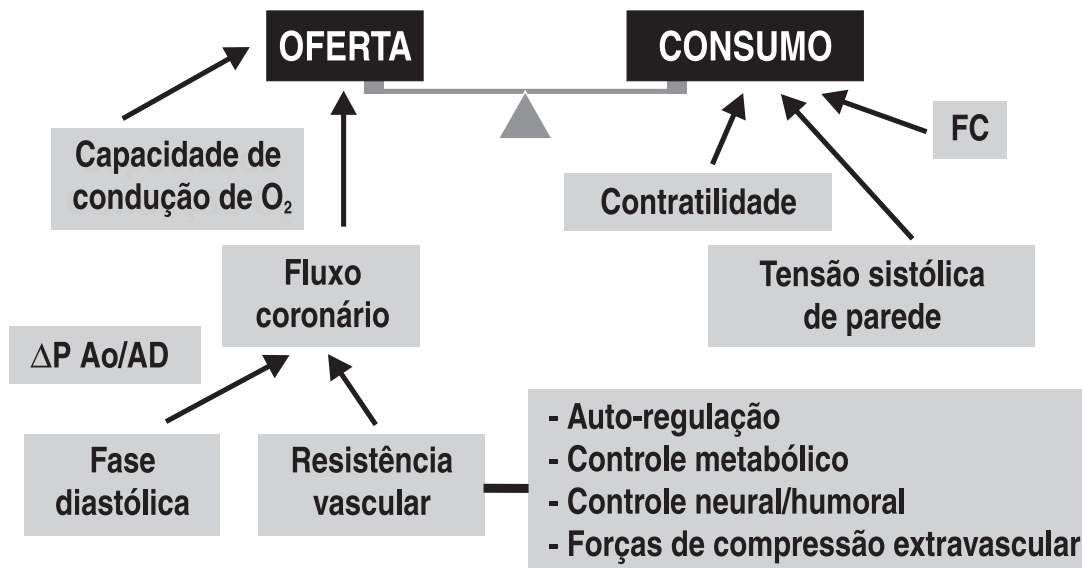
Vários são os fatores que influenciam o fluxo sanguíneo coronário – anatômicos, físicos, metabólicos, humorais e neurais – com o objetivo de garantir o suprimento das necessidades de oxigênio do miocárdio².

Anatomia

O sangue oxigenado chega até a microcirculação, através de um conjunto de vasos sanguíneos específicos, chamados de artérias coronárias, distribuídas de forma a irrigar todos os territórios do miocárdio.

FIGURA 1

FATORES QUE INFLUENCIAM A OFERTA E O CONSUMO DE OXIGÊNIO PELO MIOCÁRDIO



Apesar de existirem diferenças anatômicas individuais, podemos proceder a uma descrição padronizada da anatomia coronária. Existem dois óstios na base da aorta dando origem às coronárias direita e esquerda. Essas artérias inicialmente têm um percurso epicárdico, ou seja, sobre a superfície do coração, para a seguir penetrarem no miocárdio e assumirem um percurso intramiocárdico.

A coronária esquerda começa no seio de valsalva anterior esquerdo, e acompanha o sulco atrioventricular antes de se dividir nas artérias descendente anterior e circunflexa. A artéria descendente anterior curva-se anteriormente ao redor da base da artéria pulmonar, perfundindo o septo interventricular e porções do ventrículo esquerdo e direito. A artéria circunflexa curva-se para a esquerda no sulco atrioventricular, emergindo por debaixo do átrio esquerdo, descendo em direção ao ápice e irrigando a superfície lateral, posterior e inferior do coração.

A coronária direita emerge do seio de valsalva anterior direito, penetrando no sulco atrioventricular direito. Curva-se para a direita ao redor da borda do coração, onde pode dar origem aos ramos descendente e ventricular posterior. Frequentemente nutre a maior parte da parede basal e inferior do ventrículo esquerdo, a metade posterior do septo interventricular e uma porção do ventrículo direito.

As veias coronárias seguem a distribuição das principais artérias coronárias, até a formação do seio coronário, que drena no átrio direito³. Há artérias que penetram a musculatura

miocárdica perpendicularmente, as chamadas artérias intramurais, e que sofrem a intermitente compressão desta musculatura durante a sístole ventricular. Após, há os vasos subendocárdicos e então a microcirculação coronária, começando pelas arteríolas, que regulam o fluxo de sangue. Existe ainda uma rede de vasos microscópicos preexistentes, com menos de 600 micras, que são comunicações anastomóticas sem leito capilar, entre porções de uma mesma artéria ou entre diferentes artérias e chamada de circulação colateral. Esse leito de vasos colaterais preexistente podem, sob determinadas condições, se desenvolverem e até formar novas artérias coronárias com diâmetros acima de 600 micras. Os estímulos responsáveis pela formação e desenvolvimento da circulação coronária colateral não são todos conhecidos, sendo a hipoxia considerada o maior fator. Supõe-se, que episódios transitórios de isquemia servem para estimular a formação dessas colaterais².

Determinantes da oxigenação do miocárdio e circulação coronária

Vários fatores anatômicos e funcionais influenciam a oferta e o consumo de oxigênio pela célula miocárdica (figura 1). Os fatores determinantes da oferta de oxigênio são a capacidade de condução de O_2 e o fluxo coronário. Exemplo de alterações da condução são os distúrbios do transporte de oxi-

FÓRMULA DO FLUXO CORONÁRIO

$$\text{Fluxo} = \frac{\text{Pressão de perfusão}}{\text{Resistência coronária}} = \frac{\text{P aorta} - \text{P átrio direito}}{\text{R epicard.} + \text{R intramioc.} + \text{R arteríolas}}$$

gênio pelas hemácias, quer pela redução da concentração sérica destas, como na anemia, quer por anomalias congênitas ou adquiridas da hemoglobina, como na anemia falciforme e intoxicação por monóxido de carbono e a metahemoglobinemia. Já os determinantes do fluxo coronário são a diferença de pressão entre a raiz da aorta e o átrio direito, as características da fase diastólica e a resistência vascular coronária. Os fatores que influenciam o consumo de O_2 são frequência cardíaca, tensão sistólica sobre a parede do ventrículo e força de contratilidade⁴.

A circulação coronária tem seu fluxo determinado pela pressão de perfusão, no caso, um gradiente de pressão entre as pontas do sistema (aorta e átrio direito), com a contraposição da resistência coronária, no caso, a somatória das resistências dos vasos epicárdicos, intramiocárdicos e arteríolas (figura 2). No caso especial da coronária esquerda, e devido à constrição sistólica dos vasos intramiocárdicos, a perfusão ocorre basicamente determinada durante a diástole, no momento que a válvula aórtica está fechada. O fluxo de sangue na sístole é muito limitado para a grande massa ventricular esquerda. Assim é fundamental como seu determinante, a pressão diastólica da aorta. Há ainda uma particularidade anatômica, a formação de um pequeno reservatório pela morfologia do arco aórtico e seio de valsalva, facilitando a uniformidade do fluxo coronário durante a diástole. Mesmo para a coronária direita, é e na diástole que o fluxo é maior. A resistência coronária é determinada pelos diversos segmentos anatômicos da circulação coronária, sendo divididos em porção epicárdica, intramiocárdica e arteríolas pré-capilares. Os vasos epicárdicos são também chamados de vasos de condutância, já que correspondem apenas a 2–5 % da resistência total do sistema. Portanto, os maiores determinantes da resistência coronária são a porção intramiocárdica e arteríolas. A porção intramiocárdica sofre grande influência do ciclo cardíaco, já que a contração da massa miocárdica durante a sístole promove a compressão extrínseca destes vasos e conseqüente redução de fluxo, fazendo com que o fluxo coronário ocorra preferencialmente na diástole. Já as arteríolas servem como vasos de regulação fina

regional, direcionando o fluxo para as diferentes regiões do miocárdio.

Vários fatores influem na pressão de perfusão e resistência coronária, controlando o fluxo sanguíneo coronário e garantindo a perfusão miocárdica. Esses fatores são descritos a seguir.

Fatores que influenciam o fluxo sanguíneo coronário^{2,5}

Fatores físicos

O gradiente pressórico entre aorta e pressão diastólica do ventrículo esquerdo e o tempo de diástole são os maiores determinantes do fluxo sanguíneo coronário. Entretanto, alterações como elevação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo ou redução da pressão de perfusão não levam necessariamente a diminuição do fluxo coronário. Em geral, mecanismos compensadores, como alteração do tônus coronário são suficientes para sustentar o fluxo coronário, sendo necessária obstrução coronária por aterosclerose, trombose ou vasoconstrição para causar significativo decréscimo do fluxo coronário.

Fatores metabólicos e humorais

O fluxo coronário normalmente aumenta linearmente com o aumento das necessidades de oxigênio, sendo, portanto, seus principais determinantes os fatores relacionados ao consumo de oxigênio (massa miocárdica, tensão da parede do ventrículo, estado inotrópico, frequência cardíaca) e a conseqüente vasodilatação.

Vários mediadores responsáveis foram identificados, como oxigênio, dióxido de carbono e outros metabólicos vasodilatadores. Entre os últimos, destaca-se a adenosina, derivada da quebra do AMP, como um dos principais vasodilatadores coronários^{6–8}. A tensão de oxigênio parece influenciar a resistência coronária secundariamente pela liberação de outros mediadores, mais que por sua ação di-

reta. A liberação local de angiotensina II também pode auxiliar a modular o fluxo coronário por sua ação direta vasoconstritora, mas também secundariamente pela ação cronotrópica, inotrópica e estímulo da liberação de prostaglandina E_2 e F .

Apesar de muitas prostaglandinas, especialmente a PGI_2 , produzirem vasodilatação coronária, não existe até o momento comprovação de sua importância no controle da circulação coronária normal. Entretanto, alguns estudos destacam o Tromboxano A_2 como um potente vasoconstritor coronário nos pacientes portadores de doença coronária. Serotonina e vasopressina também produzem vasoconstrição, porém com efeitos mediados pela função endotelial, como será discutido posteriormente⁹.

Alguns íons também podem interferir na circulação coronária, apesar de a sua importância não estar estabelecida: o cálcio promove vasoconstrição; o magnésio, vasodilatação; potássio tem resposta dose-dependente (doses baixas levam a vasodilatação doses altas; vasoconstrição), enquanto o sódio não tem influência documentada.

O hormônio tireoideano produz vasodilatação secundária ao aumento do consumo de oxigênio pelos seus efeitos na frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, o mesmo ocorrendo com o glucagon.

As catecolaminas, como noradrenalina e adrenalina, estimulam os receptores dos vasos coronários, promovendo vasoconstrição direta, mas também indiretamente leva a vasodilatação pelo aumento do consumo de oxigênio. Já a dopamina tem seu efeito relacionado à dose administrada, mas em geral provoca vasodilatação coronária.

Fatores neurais

Os vasos coronários e o miocárdio são ricamente inervados, tanto por terminações simpáticas como parassimpáticas, com suas ações podendo exercer importante influência no tônus vasomotor.

A inervação simpática do coração e dos vasos coronários se origina no plexo cervical e nos quatro primeiros gânglios simpáticos torácicos. As fibras simpáticas inervam vasos coronários epicárdicos e intramiocárdicos. Os grandes vasos possuem receptores α e β_2 , enquanto nos pequenos vasos predominam receptores β_2 . O estímulo simpático produz vasoconstrição das artérias coronárias, ação que geralmente é atenuada pela vasodilatação secundária ao aumento do metabolismo miocárdico devido à resposta concomitante na frequência cardíaca e contratilidade miocárdica. Já os receptores β_1 e β_2 nas pequenas artérias medeiam vasodilatação.

A inervação parassimpática do coração é realizada pelo nervo vago. Existe constatação experimental mostrando que o estímulo vagal promove vasodilatação direta coronária mediada pela acetilcolina. Em organismos normais, o estímulo vagal promove bradicardia e diminuição da contratilidade miocárdica, resultando em vasoconstrição secundária.

Apesar da influência discreta da inervação autonômica direta das coronárias sobre o fluxo coronário, existem outras formas de modulação. Influência neural também pode ser desencadeada por ação reflexa. O sistema simpático é estimula-

do, em resposta a alterações da pressão arterial, por via reflexa de barorreceptores presentes no seio carotídeo, assim como quimiorreceptores carotídeos (que podem detectar acidose, hipóxia, hipercapnia), levam a efeito vasodilatador mediado pelo vago. Existem ainda evidências discretas de constrição coronária reflexa desencadeada por fenômenos periféricos como gastrite ou colecistite.

Auto-regulação do fluxo coronário

A auto-regulação coronária é o fenômeno que preserva o fluxo em situações nas quais ocorrem alterações súbitas e transitórias da pressão de perfusão. Com um nível de pressão entre 60–130 mmHg, consegue-se rapidamente fazer com que o fluxo coronário retorne ao seu estado basal. É mais eficiente no subepicárdio, sendo explicado por dois mecanismos: miogênico (fenômeno “bayliss”) com vasoconstrição da musculatura lisa vascular e aumento da pressão de perfusão; e controle metabólico, por meio do qual a hipoxia estimularia o acúmulo de metabólitos vasodilatadores, aumentando o fluxo coronário².

Papel do endotélio

A camada interna dos vasos sanguíneos é recoberta por um epitélio especial denominado endotélio. Trata-se de uma monocamada pavimentosa entre o sangue circulante e a camada média do músculo liso vascular. Mas a sua função não se resume apenas a ser uma simples camada de revestimento, sendo atribuídas à célula endotelial várias funções: metabolismo de substâncias vasoativas, inativação da noradrenalina, serotonina e bradicinina e formação de prostaglandinas. Atualmente considerado um órgão endócrino ativo, sintetiza e libera substâncias vasoativas que modulam tônus, calibre vascular e fluxo sanguíneo em resposta a estímulos humorais, neurais e mecânicos, sendo fundamental no controle da circulação^{10–11}.

Dentre as várias substâncias produzidas pelo endotélio, destacam-se os fatores relaxantes derivados do endotélio – EDRF (óxido nítrico, prostaciclina) e fatores constritores derivados do endotélio – EDCF (endotelina, tromboxano, PGH_2). Possui ação fisiológica protetora do vaso sanguíneo, já que com endotélio preservado, há a produção normal de óxido nítrico e PGI_2 , inibição da adesão e agregação plaquetária e relaxamento inicial dependente do endotélio¹².

O estudo clássico de Furchgott e Zawadzki demonstrou a importância da mediação do endotélio, pela liberação de EDRF, nas respostas vasculares. Quando um anel arterial com endotélio íntegro era submetido à ação da acetilcolina, ocorria vasodilatação, enquanto na situação de endotélio lesado ocorria vasoconstrição¹³.

Portanto, o endotélio possui importante influência no controle do tônus vascular coronário, participando do controle do fluxo coronário, o que pode ser comprovado por meio da análise da medida do diâmetro da artéria coronária epicárdica em resposta à acetilcolina, demonstrando-se a integridade funcional do endotélio vascular.

Distribuição do fluxo coronário

Subendocárdio e subepicárdio

Modelos experimentais demonstram que o consumo de oxigênio no repouso é de 10 a 30% maior no subendocárdio do que no subepicárdio, e que o subendocárdio recebe proporcionalmente um fluxo maior de sangue. Entretanto, em condições em que há aumento do consumo de oxigênio, o fluxo sanguíneo coronário torna-se igual nas diferentes camadas do miocárdio. Já outros estudos em seres humanos normais sugerem que ocorre distribuição homogênea do fluxo coronário nas diversas camadas do miocárdio em repouso. Estudos indicam ainda que o subendocárdio do ventrículo esquerdo possui vasculatura mais densa, além de pressão intramiocárdica, estresse de parede e consumo de oxigênio maior do que no subepicárdio, e que ainda sofre forças de compressão extravascular maiores durante a sístole.

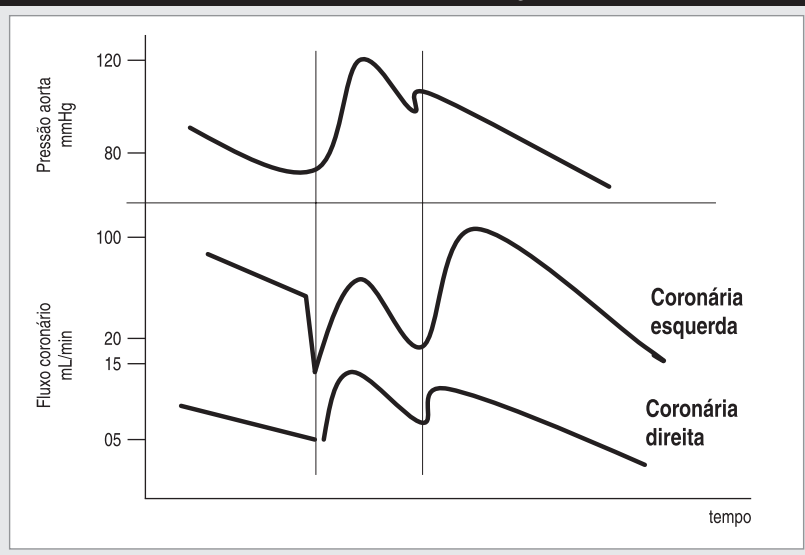
A partir dessas condições fisiológicas díspares entre o subendocárdio e o subepicárdio, com a combinação da limitação de vasodilatação, compressão extrínseca e estresse de parede, compreende-se que o subendocárdio é especialmente sensível a taquicardia, hipertrofia miocárdica, e aumento da pressão diastólica; e justifica-se assim que a isquemia miocárdica se inicie primeiro no subendocárdio.

Ventrículo esquerdo e ventrículo direito

Durante a sístole ventricular, a pressão intramiocárdica do ventrículo esquerdo excede a pressão sistólica aórtica e

FIGURA 3

COMPARAÇÃO ENTRE AS FASES DE FLUXO DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS DIREITA E ESQUERDA



vasos coronários penetrantes sofrem a ação da compressão extrínseca, impedindo assim o fluxo coronário. Consequentemente, o ventrículo esquerdo recebe a maior parte do fluxo coronário durante a diástole. Já o ventrículo direito, por ter menor massa muscular e sofrer ação mais atenuada das forças da contração miocárdica, acaba recebendo fluxo coronário mais equalizado, tanto durante a sístole como na diástole. As curvas comparando o fluxo coronário durante o ciclo cardíaco nas artérias coronárias esquerda e direita foram demonstradas por Berne e Levy (figura 3)⁵.

Referências bibliográficas

1. HURST JW. Cardiopatia coronária aterosclerótica: identificação, prognóstico e tratamento. In: Hurst JW. O Coração. 6ª. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1990; p. 646–650.
2. BRAUNWALD E. Coronary blood flow and myocardial ischaemia. In: Braunwald E. Heart Disease – a textbook of cardiovascular medicine. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; p. 1161–1199.
3. SOBOTTA J, PUTZ R, PABST R. Atlas de anatomia humana. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
4. RAMIRES JAF, CÉSAR LAM, FERREIRA JFM. Insuficiência coronariana crônica. *Rev Bras Med*, v. 60, n. 7, p. 415–428, 2003.
5. HURST JW. Coronary circulation. In: Hurst JW, Alexandre RW, Sclet RC, Furster V. The heart. 9ª ed. New York: McGraw-Hill, 1998; p. 107–123.
6. BASSENGE E, BUSSE R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 30, p. 349–380, 1988.
7. OLSSON RA, BUNGER R. Metabolic control of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 29, p. 369–387, 1987.
8. DOLE WP. Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 29, p. 293–323, 1987.
9. HIRSH PD, HILLIS LD, CAMPBELL WB, FIRTH BG, WILLERSON JT. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med*, v. 304, p. 685–691, 1981.
10. CARVALHO MHC, SCIVOLETTO R, NIGRO D, FORTES ZB. Funções fisiológicas do endotélio vascular. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*, v. 6, p. 121–137, 1996.
11. CARVALHO MHC, NIGRO D. Funções normais do endotélio. In: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Ed. Atheneu, 2003; p. 17–32.
12. CÉSAR, LAM, RAMIRES JR. Disfunção endotelial e as síndromes isquêmicas agudas. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*, v. 6, p. 199–204, 1996.
13. MILLER VM, AARHUS LL, VANHOUTTE PM. Modulation of endothelium-dependent responses by chronic alterations of blood flow. *Am J Physiol*, v. 251, p. 520–527, 1986.

Insuficiência coronariana na hipertensão arterial

Aspectos fisiopatológicos

Autores:

Luís Henrique Wolff Gowdak

*Doutor em Cardiologia,
Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular,
Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas,
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina da USP*

Luiz Antônio Machado César*

*Professor Livre-Docente,
Diretor da Unidade Clínica de
Coronariopatias Crônicas,
Instituto do Coração (InCor) do
Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da USP*

Resumo

A associação direta, contínua e independente entre pressão arterial e incidência de doença arterial coronária está bem documentada. O maior fator determinante de doença arterial coronária em pacientes hipertensos parece ser o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Vários mecanismos foram propostos para explicar o maior risco de doença coronária em pacientes hipertensos:

- 1. o aumento da massa ventricular per se determina maior consumo de oxigênio e necessidade de aumento na perfusão tecidual;*
- 2. diminuição significativa da reserva coronariana;*
- 3. fibrose perivascular;*
- 4. deterioração da função diastólica, com prejuízo na perfusão miocárdica;*
- 5. disfunção endotelial;*
- 6. alteração do controle neuro-hormonal da vasculatura coronariana;*
- 7. hiperatividade simpática;*
- 8. hiperinsulinemia;*
- 9. fatores de risco associados: obesidade, dislipidemia, diabetes ou intolerância à glicose.*

Introdução

Estudos epidemiológicos prospectivos e ensaios clínicos randomizados de terapêutica anti-hipertensiva mostraram que a doença arterial coronária representa a causa mais freqüente de morbidade e mortalidade em pacientes hipertensos. Em uma metanálise de nove estudos observacionais prospectivos envolvendo cerca de 420 mil indivíduos hipertensos seguidos por 6 a 25 anos, sem evidência de doença coronária ou cerebrovascular no momento do recrutamento, a mortalidade por infarto do miocárdio foi sete vezes maior do que aquela por acidente vascular encefálico¹. Nesse mesmo estudo, constatou-se que aumentos de 5 e 10 mmHg na pressão arterial diastólica implicam aumento do risco de doença coronária em 21% e 37% respectivamente. Por outro lado, o impacto do tratamento anti-hipertensivo sobre a ocorrência de doença coronária é três a cinco vezes menor do que aquele sobre a morbimortalidade associada à doença cerebrovascular².

Diante desses dados, parece evidente que a relação entre hipertensão e doença arterial coronária é complexa e multifatorial³, e alterações estruturais miocárdicas e vasculares induzidas pela elevação da pressão arterial contribuem indepen-

*** Endereço para correspondência:**

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. Andar – AB.
05403-009 – São Paulo – SP.
Tel.: (11) 3069-5387
Fax: (11) 3069-5348
E-mail: dcllucesar@incor.usp.br

dentemente para o risco de doença coronária. Além disso, vários dos mecanismos fisiopatológicos postulados para o desenvolvimento de hipertensão arterial, tais como disfunção endotelial, resistência à insulina, ativação simpática, obesidade e diabetes também são fatores de risco para a doença arterial coronária^{4,5}. A presença de hipertrofia ventricular esquerda aumenta grandemente a probabilidade de aparecimento de isquemia miocárdica e identifica um subgrupo de pacientes nos quais atenção especial deve ser dada à detecção e avaliação de isquemia silenciosa ou manifesta ou ainda doença coronária latente.

Reconhece-se, assim, que a relação entre hipertensão e doença arterial coronária pode ser entendida como resultante da influência de fatores de risco induzidos pela hipertensão atuando conjuntamente com aqueles fatores de risco comuns às duas doenças⁶.

Isquemia miocárdica associada a alterações estruturais miocárdicas e vasculares induzidas pela hipertensão

Hipertrofia Ventricular Esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é uma seqüela comum da hipertensão arterial e representa um fator de risco cardiovascular independente e poderoso de morbi-mortalidade cardiovascular. A presença de HVE implica maior chance de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, morte súbita, arritmias ventriculares, doença arterial coronária e acidente vascular encefálico.

Estudos *post mortem* em vítimas de morte súbita cardíaca mostraram que indivíduos hipertensos apresentam menor grau de doença aterosclerótica coronariana comparativamente a indivíduos normotensos, mas incidência maior de HVE⁷. Vários mecanismos foram propostos para explicar o aumento do risco coronariano associado à HVE e serão sucintamente apresentados a seguir. Basicamente, o conjunto de alterações impostas pela HVE à circulação coronariana determina diminuição da reserva coronariana e conseqüentemente maior possibilidade de isquemia miocárdica, principalmente por acometimento da microvasculatura, mesmo na ausência de doença aterosclerótica significativa nos vasos epicárdicos⁸.

Componente miocárdico

Ainda que o fluxo arterial por grama de tecido miocárdico hipertrofiado seja normal na condição de repouso, a resistência vascular coronariana está significativamente aumentada na hipertensão complicada com HVE. O componente miocárdico da resistência coronariana representa o conjunto de forças envolvidas durante o trabalho cardíaco (contração/relaxamento). Na condição de hipertrofia ventricular, nitidamente existe aumento das forças compressivas extravasculares sobre os vasos coronarianos secundário ao aumento da massa miocitária; a presença de fibrose periarteriolar e perimiocitária, a qual também contribui para o aumento da resistência coronariana, e o aumento da distância miócito-capilar levam a

diminuição da oferta de oxigênio ao miocárdio. O aumento da massa ventricular esquerda, característico da HVE, ao determinar elevação das necessidades teciduais de oxigênio e metabólitos resulta em aumento de fluxo coronariano na condição basal e diminuição adicional da reserva coronariana^{9,10}.

Componente vascular

Alterações estruturais e funcionais dos vasos coronarianos estão diretamente relacionadas à diminuição da reserva coronariana observada em indivíduos hipertensos⁸. Alguns estudos por biópsias endomiocárdicas em corações com HVE revelaram alterações estruturais, como aumento desproporcional das artérias epicárdicas relativamente ao aumento da massa miocitária, aumento da espessura da parede arterial associada à redução do diâmetro luminal dos vasos coronarianos e diminuição de 20% a 30% da densidade capilar. Além de alterações anatômicas, alterações no comportamento funcional coronariano contribuem para a diminuição da reserva coronariana em indivíduos hipertensos. Nesse contexto, vasodilatação endotélio-dependente dos vasos coronarianos epicárdicos, a qual é consistentemente detectada em indivíduos normotensos, está ausente em indivíduos hipertensos. Houghton e cols.¹¹ observaram que ambas as vasodilatações (endotélio-dependente e independente) desencadeadas por agentes farmacológicos estão diminuídas em pacientes hipertensos com HVE.

Componente neural

Além da demanda metabólica do miocárdio, o fluxo coronariano pode ser regulado também através da atividade adrenérgica do coração. Sucintamente, a estimulação de mecanoreceptores localizados no ventrículo esquerdo secundária ao aumento da pressão de enchimento ventricular durante um episódio de isquemia miocárdica leva, reflexamente, a vasodilatação coronariana e bradicardia, aumentando a perfusão miocárdica e diminuindo o trabalho cardíaco. Demonstrou-se que alterações no funcionamento dos mecanoreceptores estão associadas à abolição dos mecanismos protetores contra isquemia miocárdica; sabendo-se que a HVE induz a prejuízo no funcionamento dos mecanoreceptores ventriculares, é lícito supor que esse fenômeno possa estar implicado na maior incidência de isquemia miocárdica em pacientes hipertensos com HVE¹².

Disfunção endotelial

Em pacientes hipertensos, o endotélio é considerado uma das mais vulneráveis estruturas da parede vascular expostas aos efeitos da pressão arterial elevada. Em modelos experimentais de hipertensão arterial, ainda que a integridade da camada endotelial possa estar preservada, alterações na permeabilidade, no formato das células, na taxa de replicação e densidade celular são comumente encontradas. A disfunção endotelial resultante evoca um grande número de respostas que alteram o equilíbrio de diversos processos, como constrição/dilatação, proliferação/antiproliferação, trombose/anti-

trombose e fibrinólise/antifibrinólise¹³. Todas essas alterações atuando conjuntamente podem levar a isquemia miocárdica transitória (por hipoperfusão tecidual) ou eventos adversos relacionados (trombose coronária, infarto do miocárdio, morte súbita)¹⁴. Há que se chamar a atenção para o fato de que o aumento da responsividade vascular a agentes vasoconstritores circulantes pode contribuir para o aumento da resistência vascular periférica, o desenvolvimento de complicações clínicas da hipertensão e influenciar a resposta terapêutica. O endotélio disfuncionante na hipertensão, portanto, tem papel importante tanto como mediador da doença hipertensiva quanto como órgão-alvo da mesma.

Resistência à insulina

Hiper-resistência à insulina é condição freqüente em pacientes hipertensos e tem papel importante na patogenia de diversos distúrbios metabólicos, como a hiperinsulinemia, in-

tolerância à glicose, *Diabetes mellitus*, obesidade e dislipidemia – todos reconhecidos como fatores de risco para doença arterial coronária.

A hiper-resistência à insulina pode levar à doença arterial coronária através de diversos mecanismos¹⁵. Inicialmente, a hiperinsulinemia promove o desenvolvimento de doença macrovascular – experimentalmente, já se demonstrou que a insulina tem efeito hipertrófico sobre as artérias coronárias. Há também íntima relação entre a sensibilidade periférica à insulina e o perfil lipídico. Em pacientes com doença arterial coronária e hiperinsulinemia, é grande a prevalência de níveis elevados de triglicérides e baixos níveis da fração HDL-colesterol. Além de seus efeitos metabólicos, a insulina possui efeitos vasoativos importantes, tanto por ação direta sobre a vasculatura quanto por ação indireta via ativação neuro-hormonal. Em resumo, em pacientes hipertensos, a resistência à insulina tem papel central na gênese da doença arterial coronária por promover um freqüente e exagerado aumento da ativação nervosa simpática, particularmente deletéria para os vasos coronarianos.

Referências bibliográficas

- MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J, ABBOTT R, GODWIN J, DYER A, STAMLER J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, v. 335, p. 765–774, 1990.
- COLLINS R, PETO R, MACMAHON S, HEBERT P, FIEBACH NH, EBERLEIN KA, GODWIN J, QIZILBASH N, TAYLOR JO, HENNEKENS CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, v. 335, p. 827–838, 1990.
- DUNN FG, PRINGLE SD. Hypertension and coronary artery disease. Can the chain be broken? *Hypertension*, v. 18, suppl. 3, p. 1126–1132, 1991.
- LEMBO G, MORISCO C, LANNI F, BARBATO E, VECCHIONE C, FRATTA L, TRIMARCO B. Systemic hypertension and coronary artery disease: the link. *Am J Cardiol*, v. 82, p. 2H–7H, 1998.
- MCINNES GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens Suppl*, v. 13, p. S49–S56, 1995.
- WEBER MA. Coronary heart disease and hypertension. *Am J Hypertens*, v. 7(suppl), p. 146S–153S, 1994.
- BURKE AP, FARB A, LIANG YH, SMIALEK J, VIRMANI R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation*, v. 94, p. 3138–3145, 1996.
- KASKI JC. Myocardial ischaemia in the hypertensive patient—the role of coronary microcirculation abnormalities. *Eur Heart J*, suppl, v. 14, p. S32–S37, 1993.
- OPHERK D, MALL G, ZEBE H, SCHWARZ F, WEIHE E, MANTHEY J, KUBLER W. Reduction of coronary reserve: a mechanism for *angina pectoris* in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*, v. 69, p. 1–7, 1984.
- PELL AC, DUNN FG. The interface of hypertension and ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol*, v. 10, p. 473–479, 1995.
- HOUGHTON JL, SMITH VE, STROGATZ DS, HENCHES NL, BREISBLATT WM, CARR AA. Effect of african-american race and hypertensive left ventricular hypertrophy on coronary vascular reactivity and endothelial function. *Hypertension*, v. 29, p. 706–714, 1997.
- TRIMARCO B, LEMBO G, DE LUCA N, VOLPE M, RICCIARDELLI B, CONDORELLI G, ROSIELLO G, CONDORELLI M. Blunted sympathetic response to cardiopulmonary receptor unloading in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. A possible compensatory role of atrial natriuretic factor. *Circulation*, v. 80, p. 883–892, 1989.
- DZAU VJ. Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelationships. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 15, suppl 5, p. S59–64, 1990.
- RAKUGI H, YU H, KAMITANI A, NAKAMURA Y, OHISHI M, KAMIDE K, NAKATA Y, TAKAMI S, HIGAKI J, OGIHARA T. Links between hypertension and myocardial infarction. *Am Heart J*, v. 132, 1 Pt 2, p. S213–S221, 1996.
- JULIUS S. Coronary disease in hypertension: a new mosaic. *J Hypertens Suppl*, v. 15, p. S3–10, 1997.

Estratificação de risco em pacientes hipertensos com dor torácica

Apresentação de caso clínico

Comentários:

**João Lucas O'Connell,
Isabela Sacilotto,
Fernando Nobre***

*Divisão de Cardiologia,
Unidade de Hipertensão,
Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto – USP*

Paciente AJS, 47 anos, negro, sexo masculino, seguido em nosso ambulatório de hipertensão por quadro de hipertensão arterial sistêmica (HAS) de difícil controle há cerca de seis anos. Queixa de precordialgia em queimação de forte intensidade, sem irradiação, acompanhada de sudorese e palidez desencadeada por grandes esforços, desde há 4 anos.

Antecedentes: Nega tabagismo, etilismo, diabetes ou dislipidemia.

História familiar negativa para doença coronariana precoce.

Em uso de propranolol 40 mg a cada 8 horas; enalapril 20 mg a cada 12 horas, nifedipina retard 20 mg a cada 12 horas.

• **Ao exame físico:**

- Peso: 100 Kg ,
- Estatura: 172 cm,

- IMC: 33,8 Kg/m².

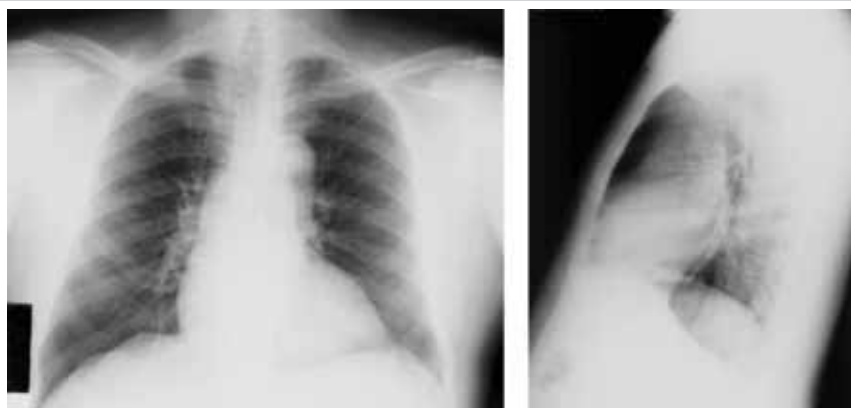
- PA = 200 x 120 mmHg, sendo que nas demais consultas a variação da pressão sistólica foi de 144 a 210 mmHg e da diastólica, entre 92 e 120 mmHg; FC = 60 bpm, fácies inaracterística.

O exame do aparelho cardiovascular mostrava *ictus* no 5º espaço intercostal esquerdo, hiperimpulsivo, bulhas normofonéticas com presença de 4ª bulha, sem sopros. Ausculta pulmonar sem alterações. Abdome semiologicamente normal, sem sopros audíveis. Pulsos periféricos amplos e simétricos e ausência de edema de membros inferiores.

A radiografia de tórax (figura 1) mostrava sinais sugestivos de aumento de ventrículo esquerdo.

FIGURA 1

RADIOGRAFIA DE TÓRAX (PA E PERFIL)

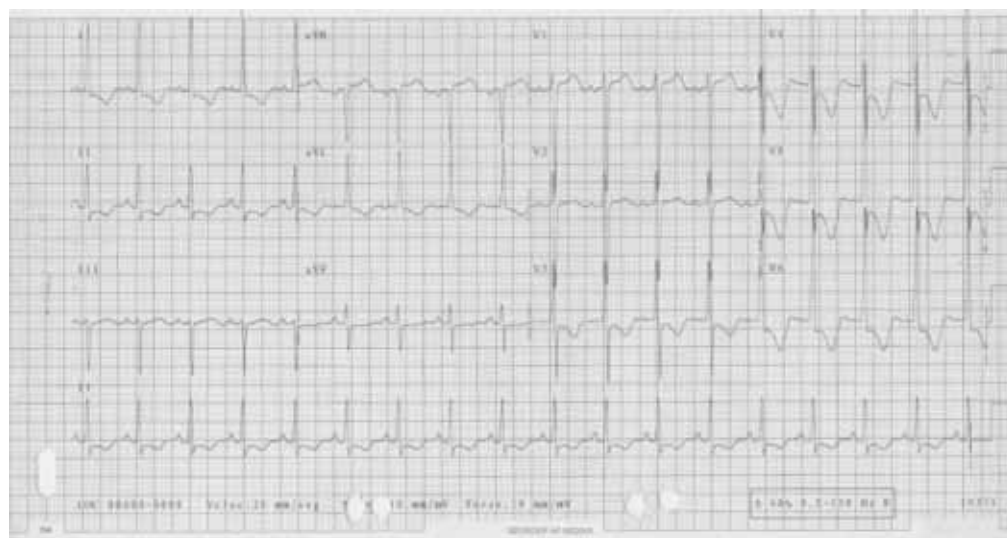


***Endereço para correspondência:**

Unidade Clínica de Hipertensão
Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo
Av. Bandeirantes, 3900 – Campus
Universitário de Monte Alegre
14048-900 – Ribeirão Preto – SP
Telefax: (16) 633-0869
E-mail: fernando.nobre@uol.com.br

FIGURA 2

ELETROCARDIOGRAMA



No eletrocardiograma (figura 2), há sinais de aumento de câmaras esquerdas: eixo horizontalizado (entre 0 e -30°), minus proeminente em V1, aumento da amplitude de ondas R em V5 e V6 e ondas S profundas nas derivações precordiais direitas, além de importante alteração na repolarização ventricular, principalmente nas derivações esquerdas (padrão “strain”), preenchendo, portanto, os critérios de Sokolow e Homhilt para hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Os exames bioquímicos revelaram:

- uréia = 27 mg/dL,
- creatinina = 1,1 mg/dL,
- glicemia de jejum = 112 mg/dL,
- Na = 144 mEq/dL,
- K = 4.5 mEq/dL,
- ácido úrico = 7,8 mg/dL.

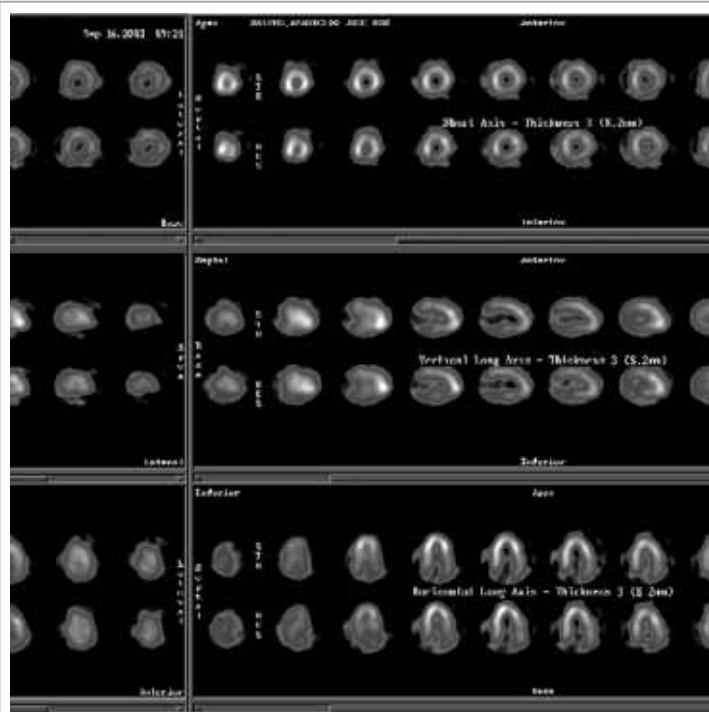
Foi realizado o perfil lipídico e encontrou-se:

- colesterol total = 167 mg/dL,
- triglicérides = 52 mg/dL,
- HDL-C = 41 mg/dL,
- LDL-C = 115 mg/dL.

Durante o seguimento no ambulatório de hipertensão, foi realizada pesquisa para HAS secundária, tendo sido encontrados os seguintes resultados de exames específicos para esse fim: tomo-

FIGURA 3

CINTIOGRAFIA MIOCÁRDICA COM SESTAMIBI



grafia computadorizada de abdome normal e cintilografia com estudo renal dinâmico revelando função tubular preservada bilateralmente, vias urinárias pervias e baixa probabilidade de HAS de origem renovascular.

No ecocardiograma havia dilatação leve a moderada do átrio esquerdo (50 mm), HVE acentuada (índice de massa do VE = 155 g/m²) e desempenho sistólico do VE preservado.

Realizou-se cintilografia miocárdica com sestamibi, com estresse farmacológico usando-se dipiridamol para investigação de isquemia (figura 3). Em decorrência dos níveis elevados de pressão arterial, não foram suspensos os medicamentos anti-hipertensivos. A cintilografia revelou normalidade perfusional, não tendo sido, por isso, prosseguida a investigação.

Discussão

A avaliação não-invasiva da doença arterial coronária (DAC) em pacientes hipertensos é de fundamental importância na prática clínica, visto ser esta a maior complicação da HAS¹.

A dimensão do problema é enorme, dada a sua alta prevalência na população adulta, algo em torno de 20%², e em pacientes ambulatoriais com dor torácica (58%)³.

Este caso ilustra a dificuldade para investigação de isquemia miocárdica nos pacientes hipertensos, principalmente naqueles de difícil controle, não só pelas alterações previamente existentes no eletrocardiograma basal como também em relação à escolha do método ideal para determinação do estresse, tanto físico quanto farmacológico.

Sabe-se que existem limitações quanto ao nível basal da pressão arterial para realização dos exames com estresse físico ou farmacológico com dobutamina, por exemplo. A necessidade de suspensão prévia de drogas antiisquêmicas (usualmente também anti-hipertensivas) constitui em outra limitação, já que sem elas haverá freqüente necessidade de interrupção do exame por elevação da pressão arterial sistólica acima de

250 mmHg ou da diastólica para valores iguais ou superiores a 140 mmHg.

O escore de risco de Framingham pode nos auxiliar na estratificação inicial de risco cardiovascular, já que por seu intermédio pode-se calcular o risco de eventos coronarianos, como morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina do peito, em dez anos.

Esse paciente totalizou, por essa tabela de avaliação de risco, 6 pontos, apresentando, portanto, 10% de risco para DAC em dez anos, numa faixa de probabilidade intermediária.

O teste ergométrico é o exame de escolha na investigação inicial para isquemia miocárdica, por ser econômico, de fácil execução, com baixo risco, além de ter alta reprodutibilidade.

Segundo as II Diretrizes Brasileiras sobre teste ergométrico (TE), este exame possui sensibilidade entre 50% e 72% (média de 61%) e especificidade entre 69% e 74% (média de 71%) e seu valor preditivo depende da probabilidade pré-teste de coronariopatia⁴. Esse paciente, pelos seus fatores de risco, apresenta uma probabilidade pré-teste para coronariopatia intermediária. Essas Diretrizes têm, como grau A de recomendação (entre outras), com nível de evidência 1, a realização de TE para investigação de isquemia em homens e mulheres com dor precordial típica e hipertensos com mais de 1 fator de risco. Assim, esse exame estaria perfeitamente indicado nesse paciente, se não fossem as alterações eletrocardiográficas basais e prévias, secundárias à HVE, que impossibilitam a interpretação dos resultados, aumentando a chance de exames falsos-positivos⁵⁻⁸. O valor preditivo positivo do teste seria assim prejudicado devido a uma maior incidência de infradesnível do segmento ST, mesmo na ausência de DAC observada⁴.

Assim, as diretrizes brasileira e americana orientam a avaliação por um método de imagem, ficando como recomendação grau A, nível de evidência 2, a realização de cintilografia miocárdica de perfusão em repouso e estresse ou ecocardiografia com estresse nos casos em que:

- fica inviável a análise eletrocardiográfica como infradesnível de ST no repouso (HVE e uso de fármacos que interfiram no ECG), bloqueio com ramo esquerdo do feixe de His e síndrome de pré-excitação;
- nos pacientes incapazes de atingir uma frequência cardíaca submáxima com o esforço;
- nos pacientes com AP previamente revascularizados, ou naqueles em que a importância funcional das lesões já diagnosticadas ou o grau de viabilidade miocárdica são significativos^{4,9}.

Isto vale também para todos os pacientes hipertensos em investigação de DAC.

Para a cintilografia miocárdica, as duas modalidades de estresse (físico ou farmacológico) apresentam níveis semelhantes de sensibilidade e especificidade^{10,11,12}.

A ecocardiografia com utilização de dobutamina, ou com dipiridamol, também tem sensibilidade e especificidade bastantes semelhantes ao esforço físico para o diagnóstico de insuficiência coronária^{13,14}, porém, o TE, em bicicleta ou esteira, costuma ser o método de escolha em função das informações referentes às respostas clínica, eletrocardiográfica, hemodinâmica e metabólica ao esforço, possibilitando maior valor diagnóstico e prognóstico agregados. As provas farmacológicas ficariam reservadas às situações em que o esforço físico está contra-indicado ou é impossível de ser feito, inclusive naqueles pacientes em uso de drogas cronotrópicas negativas¹⁰.

O estresse físico para a aquisição das imagens está contra-indicado em pacientes com hipotensão ou hipertensão graves, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável, infarto do miocárdio complicado, miocardite aguda, hipertrofia ventricular esquerda grave, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, gravidez, fibrilação ou flutter atrial com alta resposta ventricular, arritmia ventricular importante, trombo pedunculado e móvel no ventrículo esquerdo, estenose valvar aórtica grave e problemas neurológi-

TABELA 1

COMPARAÇÃO ENTRE VANTAGENS DA ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE COM CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE ESTRESSE NO DIAGNÓSTICO DE DAC^{9,15}

VANTAGENS DA ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE	VANTAGENS DA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA
1. Maior especificidade 2. Versatilidade: melhor avaliação da anatomia e função cardíaca e comprometimento funcional da isquemia 3. Maior conveniência (dentro do consultório médico e à beira do leito) e disponibilidade 4. Não expõe o paciente a radiação 5. Menor custo	1. Maior taxa de sucesso técnico na realização do exame 2. Maior sensibilidade para detecção de coronariopatia univascular, principalmente relacionado a artéria circunflexa 3. Maior acurácia na avaliação de possível isquemia em pacientes com múltiplas alterações na contratilidade segmentar no ecocardiograma basal 4. Melhor acurácia na avaliação de isquemia em áreas infartadas 5. Maior embasamento científico, especialmente na avaliação de prognóstico

cos, ortopédicos, pulmonares e vasculares limitantes¹⁵.

Em relação à ecocardiografia com estresse físico, vale lembrar outros fatores que podem limitar a sua realização. O maior fator limitante desse exame compreende a existência de imagens com qualidade subótima, especialmente pela presença de taquipnéia e baixa tolerância ao esforço, elementos freqüentemente encontrados em indivíduos idosos e sedentários¹⁵.

Os agentes atualmente mais utilizados para as provas farmacológicas tanto na cintilografia miocárdica como na ecocardiografia de estresse são o dipiridamol, a adenosina e a dobutamina.

O aumento do fluxo coronariano ocorre por vasodilatação direta (dipiri-

damol, adenosina) ou secundária à vasodilatação causada pelo aumento da demanda de oxigênio do miocárdio (dobutamina)¹⁶.

As contra-indicações para o uso de dipiridamol ou adenosina são, asma brônquica, DPOC dependente de xantinas, hipotensão arterial, bradicardia significativa, BAV de 2º e 3º graus (não-protetidos por marcapasso artificial) e angina instável. Para a dobutamina, as contra-indicações são: HAS não-controlada, angina instável, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, arritmias complexas ou de alta resposta ventricular, hipotensão importante, trombo pedunculado no VE, dissecação de aorta e aneurismas arteriais⁴ e pacientes com glaucoma ou obstrução

prostática que não podem receber atropina para a otimização do estímulo^{13,15}. A presença de BRE e de ritmo de marcapasso artificial ao ECG sugere a realização de estresse com dipiridamol ou adenosina por limitar o diagnóstico de isquemia anterior e septal quando da utilização da dobutamina^{10,15,13}. Vale lembrar a necessidade de suspensão de drogas vasodilatadoras que interfiram na resposta coronariana. Algumas vantagens individuais dessas diferentes modalidades de estresse na população geral estão expressas na tabela 1.

A acurácia desses métodos na avaliação de presença de coronariopatia e do risco cardiovascular na população geral e na população de hipertensos é discutida a seguir.

TABELA 2

COMPARAÇÃO ENTRE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS TESTES NÃO-INVASIVOS PARA A AVALIAÇÃO DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA NA POPULAÇÃO GERAL (EM PORCENTAGEM)²⁰

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
Cintilografia de Esforço Físico	90 (90-92) ³¹⁻³³	70 (70-93) ³¹⁻³³
Cintilografia com Estímulo Farmacológico	90 (80-90) ^{10,17,34}	70 (64-90) ^{10,17,34}
Ecocardiografia de Esforço Físico	85 (76-91) ¹⁵	77 (64-100) ¹⁵
Ecocardiografia com Estímulo Farmacológico	82 (71-93) ^{13,14}	85 (66-93) ^{13,14}
Teste Ergométrico	50 (50-72) ⁴	71 (69-74) ⁴

Em metanálise recente, foram revisitos 44 estudos comparativos entre ecocardiografia de estresse físico e cintilografia de perfusão miocárdica na população geral. De acordo com esse trabalho, o ecocardiograma mostrou sensibilidade de 85% e especificidade de 77%, enquanto a cintilografia exibiu sensibilidade de 86% e especificidade de 64%¹⁷. Existem poucos estudos na literatura comparando diretamente a sensibilidade e especificidade e as vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação não-invasiva de doença coronária no subgrupo de pacientes hipertensos. Apesar de uma maior sensibilidade da cintilografia de perfusão miocárdica quando comparada à ergometria^{8,18,9}, sua especificidade em pacientes hipertensos é ainda menos satisfatória^{8,18-21}. A baixa especificidade de ambas, ergometria e cintilografia miocárdica, tem sido atribuída a uma reserva coronária anormal, relacionada provavelmente à isquemia subendocárdica na ausência de DAC orgânica^{7,19}.

Um estudo italiano com 367 pacientes hipertensos com dor torácica publicado recentemente objetivou comparar o valor preditivo da ergometria e da ecocardiografia de estresse com dobutamina (em 130 pacientes) ou com dipiridamol (237 pacientes). De 12 variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, a positividade da ecocardiografia de estresse foi a única que forneceu valor prognóstico para a ocorrência de óbito (IC = 1,5 – 14,5) e eventos maiores (morte e IAM – IC = 1,8 – 9,3) após análise multivariada. Contudo, o valor preditivo negativo dos dois testes foi alto para acessar taxa de sobrevivência livre de eventos em 4 anos. Três achados principais foram obtidos nesse estudo:

1. que isquemia na ecocardiografia de estresse foi um preditor de eventos futuros, forte e independente, fornecendo informação prognóstica superior a variáveis clínicas e ergométricas;
2. a ergometria foi incapaz de fazer distinções entre pacientes de alto e baixo risco e não aumentou o valor prognóstico da informação clínica isolada; e

3. os dois testes compartilharam um alto valor preditivo negativo²².

Em comparação com outras técnicas, a ecocardiografia de estresse demonstra uma acurácia diagnóstica maior, relacionada a uma menor taxa de resultados falsos-positivos²³⁻²⁷ e fornece uma informação prognóstica mais efetiva em pacientes hipertensos com dor torácica²². O custo mais baixo e a maior disponibilidade da ecocardiografia de estresse é outra importante vantagem desse método. Entretanto, técnicas mais recentes de sincronização eletrocardiográfica e de quantificação regional, associadas ao estudo tomográfico (SPECT), também permitem objetivar informações concomitantes da perfusão miocárdica e da motilidade parietal e global do ventrículo esquerdo, aumentando o poder diagnóstico do método. Além disso, esse avanço tecnológico tem contribuído de maneira significativa na avaliação da especificidade de alguns achados do estudo de perfusão e no prognóstico dos pacientes¹⁶.

Recentemente, a utilização de meios de contraste ultra-sonográficos com injeção intravenosa de microbolhas trouxe uma grande expectativa do aprimoramento na avaliação da contratilidade segmentar durante o estresse devido à melhora na qualidade da imagem obtida. O progresso na produção de microbolhas estáveis, associado à melhoria das técnicas de registro de imagens ecocardiográficas, faz com que a ecocardiografia com contraste se apresente como uma opção promissora para a avaliação não-invasiva da perfusão miocárdica. Entretanto, a avaliação por esse método ainda é investigacional e não existem dados na literatura, em relação à população de hipertensos, que sugiram a sua indicação na avaliação rotineira desses pacientes¹⁵. O mesmo acontece com outras técnicas igualmente promissoras, como a avaliação anatômica não-invasiva por tomografia “multi-slice”, que ainda carecem de maiores estudos de custo-efetividade para sua recomendação na estratificação de risco de pacientes hipertensos com suspeita de DAC.

Algumas palavras finais sobre a utilização da angiografia coronária, embora não se enquadrem no foco dessa dis-

cussão – a avaliação não-invasiva de DAC em hipertensos – serão oportunas.

A cinecoronariografia é o padrão de referência na avaliação da presença de DAC¹⁶ e deve ser recomendada a pacientes hipertensos com angina e ecocardiografia de estresse positiva, alterações significativas na cintilografia ou a pacientes com alta probabilidade de coronariopatia e ergometria positiva para isquemia^{9,22}.

Pacientes identificados como sendo de alto risco na avaliação não-invasiva devem ser encaminhados para cinecoronariografia, mesmo que os sintomas não sejam importantes, pois o diagnóstico e o tratamento adequados têm implicação prognóstica^{4,9,22}. Além disso, também devem ser submetidos à cinecoronariografia pacientes hipertensos com diagnóstico incerto após estratificação não-invasiva, portadores de insuficiência cardíaca, obesos mórbidos e pertencentes a grupos profissionais “de alto risco”. Nesses pacientes, a informação da anatomia coronária poderia ser crucial para selecionar a melhor estratégia e conduta. Um algoritmo semelhante foi previamente sugerido para a investigação diagnóstica na população normal²⁸ e na população de hipertensos^{22,29}. Testes não-invasivos, usados apropriadamente, são mais custo-efetivos que cinecoronariografia e têm valores preditivos para eventos adversos (especialmente os negativos) bastante aceitáveis, especialmente se a probabilidade pré-teste para DAC for baixa. Quando a probabilidade para DAC pré-teste for alta, encaminhamento direto para cinecoronariografia será, provavelmente, mais custo-efetivo⁹.

O paciente em questão não pôde ser submetido a estresse físico ou com dobutamina devido aos seus altos níveis de pressão arterial e a impossibilidade de interrupção de drogas.

Restou-nos, então, a possibilidade de estresse farmacológico com adenosina ou dipiridamol, que podem ser usados na vigência de betabloqueadores. Entretanto, o uso de bloqueadores dos canais de cálcio e/ou nitratos deveria ser suspenso por pelo menos 48 horas por sua interferência com a resposta coronariana e, conseqüentemente, por diminuição na sensibilidade do teste.

Pelo alto risco da suspensão abrupta do betabloqueador e do bloqueador de canal de cálcio, essas drogas não foram suspensas para a realização da cintilografia miocárdica do paciente em questão, o que diminuiu o valor preditivo negativo do teste. Entretanto, a obtenção de normalidade perfusional na cintilografia miocárdica após estresse farmacológico com dipiridamol (mesmo em vigência do uso de medicações antiisquêmicas), em paciente que não possui alta probabilidade de DAC (risco de 10% em dez anos) e com clínica inalterada há quatro anos é suficiente para a interrupção da investigação de coronariopatia por indicar um bom prognóstico evolutivo.

Uma revisão de 14 estudos envolvendo mais de 12 mil pacientes enfocan-

do o valor prognóstico do SPECT encontrou a média anual de eventos fatais de 0,6% nos pacientes com perfusão normal e 7,4% naqueles com exame alterado³⁰.

Conclusão

Como a ergometria é mais acessível e menos dispendiosa que a realização de exames de imagem, ela ainda deve representar a melhor forma de iniciar a investigação de dor torácica em pacientes hipertensos. Um teste negativo excluiria a necessidade de investigações futuras, especialmente em pacientes com probabilidade baixa ou intermediária de DAC.

Em contraste, pacientes com ECG não-interpretáveis em repouso, ou que são incapazes de se exercitarem, aqueles com ergometria positiva e aqueles com ergometria negativa, mas com alta probabilidade de DAC, deveriam ser encaminhados para a avaliação com métodos de imagem.

Os dois métodos de avaliação não-invasiva de coronariopatia por imagem recomendados atualmente (pela relação custo-efetividade) são a cintilografia de perfusão miocárdica e a ecocardiografia de estresse.

A disponibilidade e factibilidade do exame e a experiência local na obtenção e interpretação dos exames também devem ser sempre consideradas.

Referências bibliográficas

1. KANNEL WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA*, v. 275, p. 1571–1576, 1996.
2. WHO Expert Committee. Hypertension control. WHO Technical Report Series 862. Geneva: World Health Organization, 1997.
3. PEPINE CJ, ABRAMS J, MARKS RG, MORRIS JJ, SHEIDT SS, HANDBERG E. Characteristics of a contemporary population with *angina pectoris*. *Am J Cardiol*, v. 74, p. 226–231, 1994.
4. ANDRADE J, BRITO F, VILAS-BOAS F *et al*. II Diretrizes Brasileiras sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*, v. 78, suppl. 2, p. 2–16, 2002.
5. HARRIS CN, ARONOW WS, PARKER DP, KAPLAN MA. Treadmill stress test in the left ventricular hypertrophy. *Chest*, v. 63, p. 353–357, 1973.
6. WROBLEWSKI EM, PEARL FJ, HAMMER WJ, BOVE AA. False positive stress tests due to undetected left ventricular hypertrophy. *Am J Epidemiol*, v. 115, p. 412–417, 1982.
7. SCHELER S, MOTZ W, STRAUER BE. Mechanism of *angina pectoris* in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. *Am J Cardiol*, v. 73, p. 478–482, 1994.
8. MELIN JA, PIRET LJ, VANBUTSELE RJM, ROUSSEAU MF, COSYNS J, BRASSEUR LA, BECKERS C, DETRY JMR. Electrocardiography and thallium myocardial scintigraphy in patients without previous myocardial infarction: a Bysen approach. *Circulation*, v. 63, p. 1019–1024, 1981.
9. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*, v. 99, p. 2829–2848, 1999.
10. CHALELA W, MENEGHETTI J, XIMENESA *et al*. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*, v. 78, p. 1–42, 2002.
11. MADDAHI J, RODRIGUES E, BERMAN D. State of the art – myocardial perfusion imaging. *Cardiol Clin*, v. 12, p. 199–222, 1994.
12. LEPO J. Comparation of pharmacologic stress agents. *J Nucl Cardiol*, v. 1, p. 94–111, 1996.
13. GOTTDIENER JS. Overview of stress echocardiography: uses, advantages and limitations. *Progr Cardiovasc Dis*, v. 43, p. 315–334, 2001.
14. TAKAJI T, YOSHIKAWA J, YOSHIDA K, AKASAKA T, HONDA Y, MAENISHI A. Usefulness and limitations of dobutamine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Cardiol*, v. 24, p. 347–355, 1994.
15. BARRETO R, GIMENES V. Dopplerecocardigrafia na avaliação de pacientes com angina estável. *Rev Soc Cardiol Est de São Paulo*, v. 13, p. 204–213, 2003.
16. CHALELA W, OLIVEIRA C, FALCÃO A, MENEGHETTI J. Investigação não-invasiva: cintilografia miocárdica. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*, v. 13, p. 268–283, 2003.
17. FLEISCHMANN K, HUNINK M, KUNTS K, DOUGLAS P. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *J Am Med Assoc*, v. 280, p. 913–920, 1998.
18. MASSIE BM, SZLACHCIC Y, TUBAU JF, O'KELLY BF, AMMON S, CHIN W. Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension. *J Am Coll Cardiol*, v. 22, p. 1598–1606, 1993.
19. HOUGHTON JL, FRANK MJ, CARR AA, VON DOHLEN TW, PRISANT LM. Relation among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium defect in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 15, p. 43–51, 1990.
20. PRISANT LM, VON DOHLENTW, HOUGHTON JL, FRANK MJ. A negative thallium (+/-dipyridamole) stress test excludes significant obstructive epicardial coronary artery disease in hypertensive patients. *Am J Cardiol*, v. 75, p. 335–339.

21. IRIARTEM, CASO R, MURGA N, FAUS JM, SAGASTAGOITIA D, MOLINERO E, LOPEZ DE ARGUMENTO M, BOVEDA J. Microvascular *angina pectoris* in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium 201 scintigraphy. *Am J Cardiol*, v. 75, p. 335–339, 1995.
22. CARTIGIANI L, COLETTA C, BIGI R, AMICI E, DESIDERI A, ODOGUARDI L. Clinical, exercise electrocardiographic, and pharmacologic stress echocardiographic findings for risk stratification of hypertensive patients with chest pain. *Am J Cardiol*, v. 91, p. 941–946, 2003.
23. PICANO E, LUCARINIAR, LATTANZI F, DISTANTEA, DI LEGGE V, SALVETTI A, L'ABBATE A. Dipyridamole-echocardiography test in essential hypertensives with chest pain. *Hypertension*, v. 12, p. 238–243, 1988.
24. SENIOR R, BASU S, HANDLER C, RAFTERY EB, LAHIRI A. Diagnostic accuracy of dobutamine SE for detection of coronary heart disease in hypertensive patients. *Eur Heart J*, v. 17, p. 289–295, 1996.
25. FRAGASSO G, LU C, DABROWSKI P, PAGNOTTA P, SHEIBAN I, CIERCHIA SL. Comparison of stress/rest myocardial perfusion tomography, dipyridamole and dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in hypertensive patients with chest pain and positive exercise test. *J Am Coll Cardiol*, v. 34, p. 441–447, 1999.
26. ASTARITA C, PALINKAS A, NICOLAI E, MARESCA FS, VARGA A, PICANO E. Dipyridamole-atropine stress echocardiography *versus* exercise SPECT scintigraphy for detection of coronary artery disease in hypertensives with positive exercise test. *J Hypertens*, v. 19, p. 495–502, 2001.
27. PICANO E. Stress echocardiography and historical perspectives. *Am J Med*, v. 114, p. 126–130, 2003.
28. SEVERI S, PICANO E, MICHELASSI C, LATTANZI F, LANDI P, DISTANTEA, L'ABBATE A. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation*, v. 89, p. 1160–1173, 1994.
29. PICANO E, PALINKASA, AMYOT R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens*, v. 19(7), p. 1177–1183, 2001.
30. ISKANDER S, ISKANDRIAN A. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*, v. 32, p. 57–62, 1998.
31. MAHMARIAN J, BOYCET, GOLDBERG R, COCANOUGH M, ROBERTS R, VERANIM. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 15, p. 318–329, 1990.
32. VAN TRAIN K, MADDAHI J, BERMAN D *et al.* Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. *J Nucl Med*, v. 31, p. 1168–1179, 1990.
33. MADDAHI J, VAN TRAIN K, PRIGENT F *et al.* Quantitative single photon emission computed thallium-201 tomography for detection and localization of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. *J Am Coll Cardiol*, v. 14, p. 1689–1699, 1989.
34. TAILLEFER R, DEPUY G, UDELSON J, BELLER G, LATOURY, REEVES F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol*, v. 29, p. 69–77, 1997.
35. CORTIGIANI L, PAOLINI EA, NANNINIE. Dipyridamole stress echocardiography for risk stratification in hypertensive patients with chest pain. *Circulation*, v. 98, 2855–2859, 1998.
36. MARWICK TH, CASE C, SAWADA S, VASEY C, THOMAS JD. Prediction of outcomes in hypertensive patients with suspected coronary disease. *Hypertension*, v. 39, p. 1113–1118, 2002.

Pico hipertensivo matinal (“morning surge”) e a relação com eventos cardiovasculares

Autores:

Ricardo Santos Holthausen
Charles A. Carvalho
Erlon Oliveira de Abreu Silva
João Henrique Kolling
Vinícius Daudt Moraes
Miguel Gus
Flávio Danni Fuchs*

*Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de
Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Introdução

Há muitos anos está demonstrado que o período que circunda o despertar é propício para a ocorrência de eventos agudos no sistema cardiovascular, em particular infarto do miocárdio e morte súbita. Entre os ajustes cardiocirculatórios que ocorrem nesse período, antecedendo o despertar formal, destaca-se a elevação da pressão arterial, o parâmetro mais consistentemente associado com esse ritmo circadiano. O desenvolvimento de sistemas de monitorização da pressão arterial, que possibilitam o registro durante a noite, permitiu estudar esse fenômeno com alguma profundidade, dando origem a abordagens que visam a seu controle.

Relação da ascensão pressórica ao despertar e a ocorrência de eventos cardiovasculares

A monitorização contínua intra-arterial da pressão demonstrou, em estudos da década de setenta, a existência de um padrão circadiano que se caracteriza por um descenso pressórico durante o sono e o respectivo aumento matinal no período do despertar. Este último tem sido denominado pico hipertensivo matinal ou “morning surge”¹.

Análise da coorte de Framingham com 5.209 indivíduos, acompanhados por um período de 38 anos, demonstrou que a morte súbita cardíaca ocorria significativamente mais no período entre 6h e 12h do que em outros períodos do dia².

O conjunto de estudos que avaliaram a relação entre a incidência de eventos cardiovasculares e o ciclo circadiano da pressão arterial demonstrou que pelo menos 1 em cada 11 IAMs e 1 em 15 mortes súbitas se devem a este excesso pressórico matinal³.

Análises específicas de estudos experimentais em humanos identificaram maior ocorrência de eventos cardiovasculares no período matinal entre 6h e 12h. No clássico estudo TIMI II, que avaliou o efeito da trombólise no infarto agudo do miocárdio (IAM), esse aspecto foi estudado. Do total de 3.339 pacientes incluídos no ensaio, 34% dos IAMs ocorreram no período matinal enquanto 15,4% ocorreram entre meia noite e 6h⁴.

Alguns estudos demonstraram que a hora de despertar, e não a hora do dia, é o elemento prognóstico mais fortemente associado com a ocorrência de desfechos cardiovasculares

*Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – sala 2.061
90035-003 – Porto Alegre – RS
Telefax: (51) 3316-8420
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

agudos e também com massa ventricular e diminuição da complacência ventricular esquerda^{5,6}.

Apesar da constatação da relação direta entre ascensão pressórica ao despertar com a ocorrência de eventos cardiovasculares, os estudos não têm quantificado, de forma exata, o que constitui uma ascensão pressórica e quais seriam os valores de normalidade. Em um recente estudo prospectivo que incluiu 519 idosos, Kario *et al.* definiram a ascensão pressórica como o resultado de uma equação que incluiu a média da pressão sistólica nas duas horas após o despertar diminuindo-se, desse valor, a média de uma hora durante o sono, escolhendo-se o período com os menores valores sistólicos⁷. Assim os autores identificaram dois grupos de comparação. Aqueles com valores maiores ou iguais a 55 mmHg apresentaram maior incidência de acidentes vasculares encefálicos após um seguimento médio de 41 meses (19,0 *versus* 7,3; $p = 0,004$).

O conjunto de estudos que analisaram a importância da ascensão pressórica ao despertar demonstra, independentemente da abordagem metodológica utilizada, sua associação com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Esse fato poderia, em princípio, levar a novas possibilidades de abordagem terapêutica de indivíduos hipertensos.

Mecanismos fisiopatológicos

Apesar das evidências comentadas, há poucas hipóteses para explicar a associação entre a elevação matutina da pressão arterial e a incidência de eventos vasculares. Aumento da pós-carga e a pressão de cisalhamento “shear stress” sobre o endotélio, levando a instabilidade de placas ateroscleróticas, são dois mecanismos aventados.

A ativação súbita do sistema nervoso simpático é outro dos possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos⁸. Há no despertar discreto aumento da adrenalina plasmática, é seguido por aumentos significativos de adrenalina e noradrenalina relacionados com o movimento de levantar-se⁸. Esses mediadores simpáticos poderiam exercer efeitos diretos no endotélio através de receptores alfaadrenérgicos, além do efeito hipertensor propriamente dito.

Outros processos fisiológicos, não necessariamente relacionados com a variação matinal da pressão arterial, têm sido implicados, tais como uma maior agregabilidade plaquetária na hora subsequente ao momento do despertar⁹, elevação do cortisol plasmático, aumentando a sensibilidade coronariana aos efeitos de vasoconstrição das catecolaminas¹⁰, aumento da viscosidade sanguínea e do ativador do plasminogênio tecidual nas primeiras horas da manhã^{11,12}.

Perspectivas de uma abordagem terapêutica enfocando-se a ascensão pressórica matinal

Diante das evidências epidemiológicas e da plausibilidade biológica, abre-se possibilidade de se testar uma abordagem terapêutica, objetivando-se atenuar o pico pressórico

matinal e, conseqüentemente, a incidência de desfechos clínicos primordiais (morte súbita, infarto, AVE).

Em um pequeno ensaio clínico cruzado, 16 pacientes hipertensos receberam placebo por quatro semanas e depois disso foram tratados com labetalol, um bloqueador alfa e beta, por 12 semanas. A avaliação foi realizada por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e ecocardiografia. Recebendo uma dose diária média de $363 \text{ mg} \pm 46 \text{ mg}$ (dividida em duas tomadas), demonstrou-se uma redução significativa da pressão arterial sistólica de 24 horas e um controle do pico hipertensivo matinal com a utilização do anti-hipertensivo, sem, no entanto, detectar-se qualquer efeito sobre a massa ventricular esquerda¹³.

O inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o lisinopril, foi comparado com um antagonista dos receptores da angiotensina, o candesartan, em um pequeno ensaio clínico cruzado com 61 hipertensos leves a moderados com idade média de 69 anos. A avaliação através de MAPA e também por medida convencional mostrou que os dois agentes, administrados uma vez ao dia, foram equivalentes em promover a redução da pressão arterial ao longo das 24 horas do dia. Os pacientes foram posteriormente classificados em dois subgrupos de acordo com pico matinal de pressão arterial. No subgrupo com pico matinal, o candesartan mostrou-se superior ao lisinopril no controle da ascensão pressórica¹⁴.

Em ensaio clínico randomizado cruzado e controlado com placebo, Rosito *et al.* avaliaram o uso de verapamil de liberação lenta em dose única pela manhã em 12 pacientes hipertensos leves ou moderados¹⁵. O controle dos níveis pressóricos através da MAPA demonstrou a capacidade desse regime terapêutico de atenuar a elevação matinal da pressão arterial.

O estudo CONVINCe (“Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points”) foi um ensaio clínico de porte que se propôs a comparar um fármaco com sistema de liberação noturno e pico de ação pela manhã com o tratamento convencional, em relação à mortalidade cardiovascular e outros desfechos secundários¹⁶. Nesse estudo foram comparadas duas estratégias de tratamento anti-hipertensivo inicial. A primeira baseava-se no uso do verapamil COER (“Controlled-Onset Extended-Release”) e a segunda baseava-se na utilização de hidroclorotiazida ou atenolol. Os desfechos primários foram IAM fatal e não-fatal, AVE fatal e não-fatal e mortalidade cardiovascular.

A análise ao final de um período aproximado de dois anos (menor do que o inicialmente planejado) identificou maior número de eventos entre as 6 horas da manhã e meio-dia nos dois grupos (99/277 no verapamil COER e 88/274 no hidroclorotiazida ou atenolol). Não houve diferença de incidência de eventos primordiais (infarto fatal ou não-fatal, AVE fatal ou não-fatal, mortes relacionadas a doenças cardiovasculares ou mortalidade total) entre os grupos. Identificou-se maior incidência de morte ou internações por sangramento e insuficiência cardíaca entre os pacientes tratados com verapamil COER (RR 1,54; IC 1,16 – 2,04 para sangramento e RR 1,30; IC 1,0 – 1,69 para insuficiência cardíaca). O estudo foi interrompido por decisão do patrocinador e fabricante do verapa-

mil COER, alegadamente por limitação financeira. O periódico JAMA, em editorial compartilhado, identifica esse fato como uma grave quebra de pacto entre pesquisadores e pacientes¹⁷. A decisão de pacientes em participar de estudo para responder a uma questão de pesquisa foi amplamente frustrada, pois se submeteram a risco eventual sem que se chegasse a uma resposta conclusiva. Os editorialistas afirmam que a decisão em tela configura-se como delito ético, e que questões de pesquisa como essa não podem ficar restritas a interesses comerciais. Confirmando o estado do conhecimento contemporâneo¹⁸, identificaram que as tendências entre os grupos de tratamento apontavam para clara superioridade do diurético sobre o atenolol e o verapamil COER¹⁷. Na prática, essa apresentação do verapamil (Cronovera, no Brasil) foi retirada do mercado em todo o mundo.

Portanto, o primeiro grande ensaio clínico que testou um fármaco com o perfil farmacodinâmico dirigido ao pico hipertensivo matinal foi incapaz de demonstrar sua eficácia em

prevenir eventos mórbidos e fatais. Apesar de ser um campo atrativo, não existem evidências de que o tratamento com medicações que visam especificamente a reduzir picos de pressão arterial matinais sejam capazes de suplantar o efeito de tratamentos anti-hipertensivos atualmente disponíveis.

Conclusão

Há sólidas evidências de que há maior incidência de eventos cardiovasculares no período da manhã. Postula-se que o pico hipertensivo matinal seja um dos mecanismos envolvidos, mas os resultados do CONVINCe foram frustrantes em demonstrar que a tentativa de controle desse pico hipertensivo seja capaz de promover proteção contra o fenômeno. Novos ensaios clínicos são necessários para identificar a real aplicabilidade da identificação de indivíduos com picos hipertensivos matinais¹⁹.

Referências bibliográficas

- MILLAR-CRAIG MW, BISHOP CN, RAFTERY EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet*, v. 1, p. 795–797, 1978.
- WILLICH SN, LEVY D, ROCCO MB *et al.* Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*, v. 60, p. 801–806, 1987.
- COHEN MC, ROHTLA KM, LAVERY CE *et al.* Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*, v. 79, p. 1512–1516, 1997.
- TOFLER GH, MULLER JE, STONE PH *et al.* Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction the thrombolysis in myocardial infarction phase II (TIMI II) study group. *J Am Coll Cardiol*, v. 20, p. 1049–1055, 1992.
- MULLER JE, TOFLER GH, STONE PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*, v. 79, p. 733–743, 1989.
- KUWAJIMA I, MITANI K, MIYAO M *et al.* Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens*, v. 8, p. 29–33, 1995.
- KARIO K, PICKERING TG, UMEDA Y *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*, v. 107, p. 1401–1406, 2003.
- PANZA J, EPSTEIN S, QUYYUMI A. Circadian variation in vascular tone and its relation to alfa-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med*, v. 325, p. 986–990, 1991.
- TOFLER GH, BREZINSKI D, SCHAFER AI *et al.* Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and SCD. *N Engl J Med*, v. 316, p. 1514–1518, 1987.
- REIS DJ. Potentiation of the vasoconstrictor action of topical norepinephrine on the human bulbar conjunctival vessels after topical application of certain adrenocortical hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 20, p. 446–456, 1960.
- ROSLING DR, BRAKMAN P, REDWOOD DR *et al.* Blood fibrinolytic activity in man: diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ Res*, v. 27, p. 171–184, 1970.
- ANDREOTTI F, DAVIES GJ, HACKETT DR *et al.* Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, SCD, and stroke. *Am J Cardiol*, v. 62, p. 635–637, 1988.
- DEQUATTRO V, DE-PING LEE D, ALLEN J *et al.* Labetalol blunts morning pressor surge in systolic hypertension. *Hypertension*, v. 11, suppl 1, p. I-198–I-201, 1998.
- EGUCHI K, KARIO K, SHIMADA K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*, v. 92, p. 621–624, 2003.
- ROSITO GA, GEBARA OC, MCKENNA CA, SOLOMON HS, MULLER JE, TOFLER GH. Effect of sustained-release verapamil on the morning systemic arterial pressure surge during daily activity in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*, v. 79, p. 1252–1255, 1997.
- BLACK HR, ELLIOTT WJ, GRANDITS G *et al.* Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *Am Med Assoc*, v. 289, p. 2073–2082, 2003.
- PSATY BM, RENNIE D. Stopping medical research to save money: a broken pact with researchers and patients. *J Am Med Assoc*, v. 289, p. 2128–2131, 2003.
- FUCHS FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Exp Rev Cardiovasc Ther*, v. 1, p. 89–95, 2003.
- WEBER MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol*, v. 89, p. 27A–33A, 2002.

Impacto de fatores sociais e da migração na etiopatogenia da hipertensão arterial

Autores:

Ana Marice Ladeia

Doutora em Medicina (Cardiologia) – Universidade Federal da Bahia, Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências

Lucélia Magalhães

Coordenadora do Setor de Doenças Cardiovasculares da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Membro do Conselho de Epidemiologia da “World Heart Federation”

Armênio Guimarães*

Professor Titular de Cardiologia da Universidade Federal da Bahia, Professor Titular do Curso de Pós-Graduação em Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências

A etiopatogenia da hipertensão arterial (HA) é complexa e multifatorial. Raça negra, sexo masculino, hereditariedade, menopausa, sobrepeso/obesidade e consumo excessivo de álcool e de sal são situações classicamente associadas com maior prevalência de HA. Contudo, fatores ambientais e socioeconômicos, como estresse, nível educacional, renda e ocupação têm motivado investigações quanto à sua participação na gênese da elevação da pressão arterial. Estudos populacionais¹ e outros, tais como a comparação entre gêmeos e irmãos adotados², têm estimado que prevalece a influência do fator hereditário; em 35% dos casos de HA; em 15%, dos fatores ambientais, gerais e abrangentes, como área de habitação, e nos outros 50%, do impacto de fatores ambientais específicos sobre o perfil individual, como, por exemplo, presença de aumento da pressão arterial diante de dieta com elevado teor de sódio¹. Esses dados sugerem o caráter multifatorial da HA, com relevância para os fatores ambientais. Por exemplo, a interação de fatores ambientais e genéticos é sugerida pela resposta hipertensiva a fatores estressantes psicossociais em familiares normotensos de famílias com história de HA³. Como contraprova desses fatores concorrentes de HA, temos fatores que parecem proteger contra a ação dos mesmos. Assim, o suporte social através de redes comunitárias de ajuda, apoio familiar, sentimento de inclusão social, segurança e acesso a serviços de saúde tem mostrado associação inversa com o desenvolvimento de HA e doença cardiovascular, caracterizando-se como amortecedores no complexo processo de causalidade⁴.

É difícil determinar a grandeza dos componentes ambiental e genético na etiopatogenia da HA, sugerindo importante interação desses fatores, o que ultrapassa em muito as explicações fisiopatológicas cartesianas, tratando-se de uma complexa rede de determinantes causais. Assim, a hipótese de que elementos psicológicos, sociais e comportamentais têm papel significativo no desenvolvimento da HA levou a inúmeras investigações científicas; nas últimas seis décadas. Estudo publicado em 1983 demonstrou que indivíduos submetidos a estresse mental apresentaram redução significativa da excreção de sódio urinário, com associação positiva entre grau de retenção de sódio e água e aumento da frequência cardíaca, especialmente no grupo com história familiar de HA⁵. Esses dados fortalecem a idéia de que o estresse psicológico, através do sistema nervoso simpático como via comum de mediação, pode induzir modificações na excreção renal de eletrólitos, com conseqüentes reflexos na regulação da pressão arterial. Estudos experimentais também

* Endereço para correspondência:

Av. Garibaldi, 1.555 – conj. 706 – 7º andar
40210-070 – Salvador – BA
Tel.: (71) 245-6612
Fax: (71) 245-6249
E-mail: armenioguiaraes@aol.com

demonstram que o estresse psicossocial em ratos^{6,7} pode induzir HA, hipertrofia ventricular, aterosclerose e insuficiência renal, e que a retenção de sódio induzida pelo estresse é simpático-mediada.

Nesse imbricado mosaico psicossocial, a prevalência de hipertensão sofre o impacto da discriminação étnica e social⁸ e dos desníveis educacionais e econômicos, numa época em que o acesso à informação é amplo, mas cujo entendimento é modulado de acordo com o status educacional. Assim, nos Estados Unidos, a influência do nível educacional, tipo de ocupação, ou da área de residência, tem sido repetidamente demonstrada, especialmente entre adolescentes e adultos jovens de raça negra⁹. Estudo realizado no distrito do Harlem, incluindo 287 homens e 408 mulheres, com, aproximadamente, 90% de negros e 40% vivendo abaixo do nível de pobreza, demonstrou HA em um terço deles. Esses achados estiveram associados, principalmente, a desemprego atual e passado e ausência de domicílio fixo⁹. Esses fatores psicossociais se imbricam, porém, com alterações no estilo de vida, principalmente relativas a hábitos alimentares, os quais podem concorrer, também, para o aparecimento de HA. Assim, a maior prevalência de HA observada entre esses negros ocorreu em paralelo com uma elevada ingestão de sódio e baixa ingestão de potássio. Na coorte do estudo CARDIA¹¹, que acompanhou indivíduos jovens em quatro diferentes centros, nos EUA, por sete anos, observou-se também que o centro de Birmingham foi o que apresentou a mais alta prevalência (25%) de HA e também a maior ingestão de sódio e a menor ingestão de potássio e magnésio. Esses dados sugerem o possível reflexo do baixo nível educacional dessas populações em relação a esses hábitos alimentares. Este fato ficou mais evidente no TOMHS ("Treatment of Mild Hypertension Study"), no qual observou-se que negros apresentaram maior excreção urinária de sódio, com diferença mais significativa para indivíduos de mais baixo nível de educação e de renda¹². Outra consequência desses fatores psicossociais sobre o estilo de vida é a alta prevalência de sobrepeso/obesidade nessas populações¹³, o que constitui importante fator predisponente de HA. Nesses estudos, fica evidente, também, a associação entre fatores ambientais e genéticos como determinante da manifestação fenotípica da HA. No estudo CARDIA, por exemplo, 67% dos hipertensos de Birmingham tinham história familiar de hipertensão, que atingia 80% das mulheres negras¹¹.

A migração para centros urbanos pode constituir outro importante fator socioeconômico na gênese da hipertensão. Em estudos realizados em populações africanas rurais, observou-se que a HA era rara ou quase inexistente, não havendo correlação positiva entre níveis de pressão arterial e aumento da idade, como ocorre nas populações urbanas ocidentais¹⁴. Contudo, quando esses indivíduos migraram para zonas urbanas, adquirindo hábitos culturais e alimentares das sociedades ocidentais, especialmente relacionados à ingestão de sódio, observou-se aumento da pressão arterial¹⁴. Poulter e colaboradores, em estudo de coorte que acompanhou 139 migrantes e 204 controles que permaneceram na área rural, pareados

por sexo e idade, observaram que, no seguimento de seis meses, os migrantes apresentaram pressão arterial sistólica mais elevada que os controles, além de correlação positiva entre o valor da pressão e a excreção urinária de sódio e correlação negativa com a excreção urinária de potássio. A média da frequência cardíaca dos migrantes foi maior que a dos controles, especialmente nos primeiros três meses, compatível com a situação de estresse e ansiedade vivenciada por eles. Esses achados sugerem a participação do sistema nervoso simpático e da ativação do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) na etiopatogenia da elevação da pressão arterial nessas populações¹⁵. Em estudo, publicado posteriormente, na mesma população, e com seguimento de 24 meses, observou-se que a diferença dos valores da pressão arterial entre migrantes e controles foi ainda maior que nos primeiros seis meses, especialmente para a pressão arterial sistólica, em homens¹⁶. Além disso, o percentual de indivíduos com pressão arterial normal foi menor nos migrantes.

A importância dos resultados obtidos em populações africanas motivou vários outros estudos que avaliaram a associação entre migração e prevalência de doença cardiovascular. Assim, em estudo que comparou a prevalência de fatores de risco de cardiopatia coronariana entre imigrantes soviéticos e pacientes nascidos em Israel, distribuídos por 18 centros, foi observada maior frequência de HA e angina de peito na população de imigrantes (17). Entre os imigrantes, a mortalidade cardiovascular foi maior nos que migraram entre 1985 e 1991 do que naqueles que migraram antes de 1970 (RR = 1,69; IC 95% = 1,01 – 2,28). Esses dados sugerem que os efeitos do estresse psicossocial se fizeram mais presentes nos novos imigrantes. Contudo, estudo realizado na Suécia demonstrou que mesmo os imigrantes idosos apresentavam maior risco de HA e diabetes melito e maior prevalência de tabagismo e sedentarismo que os suecos, e que baixa renda (primeiro tercil) foi um fator de risco independente para a presença de qualquer dessas condições em imigrantes do sexo masculino¹⁸.

A capacidade de aculturação, enquanto marcador de risco para HA, foi avaliada em estudo realizado na Alemanha que incluiu 41 imigrantes turcos e 20 estudantes alemães do sexo masculino. O grau de aculturação foi determinado através de questionário específico. Todos os pacientes foram submetidos a teste aritmético por seis minutos e teste de resfriamento por 90 segundos e tiveram frequência cardíaca e pressão arterial medidas a cada dois minutos, além do registro contínuo, por cardioimpedância, do débito cardíaco, período de pré-ejeção e resistência periférica. Durante o teste aritmético, os imigrantes turcos com maior grau de aculturação apresentaram maior frequência cardíaca, maior débito cardíaco e maior período de pré-ejeção que os estudantes alemães e os imigrantes fracamente aculturados, o mesmo não ocorrendo, porém, com o teste do resfriamento. Os resultados desse estudo mostraram a relevância do estresse mental como fator hipertensivo, e a sua provável relação com a maior absorção dos valores culturais pelo migrante¹⁹.

Outro aspecto importante do processo de aculturação foi descrito por Singh e Siahpush, a partir de dados do “National Longitudinal Mortality Study”, sugerindo que, quanto mais precoce o processo de aculturação, maior a chance de aquisição de fatores de risco cardiovascular. Esses autores mostraram que descendentes diretos de imigrantes hispânicos e asiáticos, nascidos nos EUA, apresentavam maior risco de tornarem-se hipertensos, obesos e tabagistas do que seus ancestrais imediatos e que havia correlação positiva entre o tempo de imigração e o aumento do risco cardiovascular²⁰. Vale ressaltar que a influência nociva do processo de aculturação pode ocorrer sem a migração física. Isto é sugerido pelo estudo cooperativo entre Dinamarca e Groelândia, realizado com o objetivo de comparar valores da pressão arterial de esquimós (Inuit) vivendo na Groelândia com os daqueles que migraram para a Dinamarca. Observou-se, como esperado, pressão arterial com aumento significativo nos migrantes, mesmo após ajuste para sexo, idade, IMC (índice de massa corporal) e tabagismo. Mas, o fato novo e interessante foi a constatação da pressão arterial sistólica de esquimós residentes na Groelândia, com o curso secundário completo, não diferir daquela dos migrantes e a diferença com a pressão arterial diastólica ser menor que a observada com os nativos de mais baixo nível educacional. Esses dados sugerem que a absorção de valores culturais, mais especificamente ocidentais, mesmo à distân-

cia, pode criar condições psicossociais que elevam a pressão arterial²¹. Outros trabalhos nessa linha são extremamente importantes para uma melhor compreensão desse fenômeno e sua amplitude. Será que esses achados são representativos do que também pode ocorrer com a aculturação em outros países em desenvolvimento, inclusive o Brasil? Isso porque a internet é um potente instrumento globalizado de aculturação, através do qual a informação pode ser modulada de acordo com a conveniência dos países desenvolvidos. Com o rápido desenvolvimento da inclusão digital de um número cada vez maior de pessoas, de variadas classes sociais, é fundamental que esses fenômenos sejam estudados, a fim de permitir o desenvolvimento de mecanismos de proteção em relação a esse possível lado negativo do livre e amplo acesso à informação.

Para finalizar, vale salientar que, ao tentarmos um melhor entendimento da etiopatogenia da hipertensão arterial e suas complicações, como a aterosclerose, fica evidente que a agressão celular observada em nível molecular tem, como um dos seus principais fatores, a intensa e desordenada descarga de impulsos neurogênicos decorrentes do difícil processo adaptativo aos valores e hábitos atuais da chamada “civilização ocidental”. Fica também evidente que a prevenção e o tratamento dessas condições deve priorizar uma mudança nesse cenário, sem o que não poderemos otimizar os benefícios decorrentes do progresso científico e tecnológico.

Referências bibliográficas

- POLLARD TM, BRUSH G, HARRISSON GA. Geographic distributions of white population variability in blood pressure. *Hum Biol*, v. 63, p. 643–66, 1991.
- BURKE W, MOTULSKY AG. Hypertension. In: KING RD, MOTULSKY GA (eds). *The Genetic Basis of Human Diseases*. New York: Oxford University Press, 1992, p. 170–191.
- WILLIAMS RR, HUNT SC, HASSTEDT SJ, HOPKINS PM *et al*. Are the interactions and relations between genetic environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension* v. 18, suppl 3, p. I29–37, 1991.
- STROGATZ D, CROFT J, SHERMAN J *et al*. Social support, stress and blood pressure in black adults. *Epidemiology*, v. 8, p. 482–487, 1997.
- LIGHT KC, KOEPKE JP, OBRIST PA, WILLIS PW 4th. Psychological stress induces sodium and fluid retention in men at high risk for hypertension. *Science*, v. 220, p. 429–431, 1983.
- HENRY JP, ELY DL. Physiology of emotional stress: specific responses. *JSC Med Assoc*, v. 75, p. 501–503, 1979.
- HENRY JP, LIUYY, NADRA WE, QIAN CG *et al*. Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats. *Hypertension*, v. 21, p. 714–723, 1993.
- KRIEGER N. Racial and gender discrimination: risk factors for high blood pressure? *Soc Sci Med*, v. 30, p. 1273–1281, 1990.
- MYERS HF, MCCLURE FH. Psychosocial factors in hypertension in blacks: the case for an interaction perspective. In: *Pathophysiology of Hypertension in Blacks*. New York: Oxford University Press, 1993, p. 90–106.
- DIEX-ROUX AV, NORTHRIDGE ME, MORABIA A, BASSET MT, SHEA S. Prevalence and social correlates of cardiovascular disease risk factors in Harlem. *Am J Public Health*, v. 89, p. 302–307, 1999.
- KIEFE CI, WILLIAMS D, BILD DE, LEWIS CE, HILNER MA, OBERMAN A. Regional disparities in the incidence of elevated blood pressure among young adults. The CARDIA study. *Circulation*, v. 96, p. 1082–1088, 1997.
- MUKUL CG, GRIMM JR RH, SVENDSEN KH, FLACK JM, GRANDITS GA, ELMER PJ for the TOMHS Research Group. Higher education and income are related to a better Na:K ratio in blacks. Baseline results of the Treatment Mild Hypertension Study (TOMHS) data. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 979–984, 1997.
- GUIMARÃES AC. Sobre peso e obesidade: fatores de risco cardiovascular. *Hipertensão*, v. 4, p. 94–97, 2001.
- SERVER P, GORDON D, PEARL WS, BEIGHTON P. Blood pressure and its correlates in urban and tribal Africa. *Lancet*, v. 2, p. 60–64, 1980.
- POULTER NR, KHAW K, HOPWOOD BE, MUGAMBI M, PEART WS, SEVER P. Determinants of blood pressure changes due to urbanization: a longitudinal study. *J Hypert*, v. 3, suppl 3, p. S375–377, 1985.

16. POULTER NR, KHAW K, HOPWOOD BE, MUGAMBI M, PEART WS, SEVER P. The Kenyan Luo Migration Study: observations on the initiation of rise in blood pressure. *Br Med J*, v. 300, p. 967–972, 1990.
17. BRODOV Y, MANDELZWEIG L, BOYKO V, BEHAR S. Is immigration associated with an increase in risk factors and mortality among coronary artery disease patients? A cohort study of 13,742 patients. *Isr Med Assoc J*, v. 4, p. 326–330, 2002.
18. PUDARIC S, SUNDQUIST J, JOHANSSON SE. Major risk factors for cardiovascular disease in elderly migrants in Sweden. *Ethn Health*, v. 5, p. 137–150, 2000.
19. BONGARD S, POGGE SF, ARSLANER H, ROHRMANN S, HODAPP V. Acculturation and cardiovascular reactivity of second-generation Turkish migrants in Germany. *J Psychosom Res*, v. 53, p. 795–803, 2002.
20. SINGH GK, SIAHPUSH M. Ethnic-immigrant differentials in health behaviors, morbidity, and cause-specific mortality in the United States: an analysis of two national data bases. *Hum Biol*, v. 74, p. 83–109, 2002.
21. BJERREGAARD P, JORGENSEN ME, LUMHOLT P, MOSGAARD L, BORCH-JOHNSEN K. Higher blood pressure among Inuit migrants in Denmark than among the Inuit in Greenland. *J Epidemiol Commun Health*, v. 56, p. 279–284, 2002.

AValiação da Pressão Arterial

A influência da posição do braço na medida da pressão arterial

Autores:

Angela M. G. Pierin*

Professora Livre-Docente, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Décio Mion Jr.

Professor Livre-Docente, Chefe da Unidade de Hipertensão do Hospital das Clínicas, Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Resumo

Dentre os cuidados para a obtenção de perfeita acurácia dos valores resultantes da medida da pressão arterial destaca-se o posicionamento do braço, no qual foi colocado o manguito, em relação ao coração. Preconiza-se que a medida rotineira seja feita com o paciente sentado e o braço apoiado ao nível do coração, e essa relação deve ser mantida nas posições deitada e em pé. Particular destaque merece a monitorização ambulatorial da pressão arterial, pois observa-se que por ocasião da colocação dos aparelhos os pacientes usualmente são orientados a manter o braço relaxado ao longo do corpo. Face aos achados destacados, indica-se que o braço deve ser mantido o mais próximo possível do nível do coração, o que pode ser obtido formando-se uma angulação média de 30° a 45° entre braço e linha axilar.

Introdução

É recomendado para a medida da pressão arterial que o braço em que foi colocado o manguito seja mantido no mesmo nível do coração. Porém, por ocasião da realização da monitorização ambulatorial da pressão, método que proporciona medidas com aparelho automático em intervalos predeterminados durante 24 horas ou mais, é feita a orientação para que o braço seja mantido ao longo do corpo.

A medida da pressão arterial é um dos procedimentos clínicos mais freqüentemente realizados e do qual dependem importantes decisões terapêuticas, principalmente na assistência aos hipertensos, além da possibilidade de falsos resultados na pesquisa clínica. Todavia, tem-se observado que nem sempre a medida é realizada de forma correta, apesar da sua padronização por diferentes entidades, como a "American Heart Association"¹ e a Organização Mundial da Saúde², e em nosso meio as IV Diretrizes de Hipertensão³. Vários são os erros ligados à medida da pressão arterial; podem estar relacionados ao paciente, equipamento, local ou ambiente, à técnica de medida e à pessoa que realiza a medida.

Dentre os cuidados para a obtenção de perfeita acurácia dos valores resultantes da medida da pressão arterial destaca-se o posicionamento do braço, em que foi colocado o manguito, em relação ao coração. É preconizado que a medida rotineira seja feita com o paciente sentado e o braço apoiado ao nível do coração, e essa relação deve ser mantida nas posições

* Endereço para correspondência:

Escola de Enfermagem da USP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419
054403-000 – São Paulo – SP
Telefax: (11) 3066-7564
E-mail: angela_pierin@hotmail.com
amgpierin@aol.com

deitada e em pé. Em relação a esse item nem sempre se verifica clareza nas recomendações. A Organização Mundial da Saúde/“International Society of Hypertension”² e a “British Hypertension Society”⁴ são precisas nesse aspecto. A primeira entidade aponta que o adequado posicionamento do braço pode ser obtido tendo-se como referência o quarto espaço intercostal e a segunda porção do terço médio do osso esterno.

Estado da arte sobre o assunto

As considerações destacadas anteriormente são enfatizadas por ocasião da medida casual da pressão arterial, realizada no consultório, na prática clínica rotineira e que na maioria das vezes usa o método indireto com técnica auscultatória ou oscilométrica. A realização intermitente da pressão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão possibilita inúmeras medidas no decorrer geralmente de 24 horas e fora do ambiente hospitalar. Desse modo não se garante que por ocasião das medidas o braço estará no nível do coração. Inclusive em muitos serviços o paciente é orientado a manter o braço ao longo do corpo. Por sua vez, a monitorização ambulatorial da pressão é de extrema utilidade na avaliação dos hipertensos. Por se realizar fora do ambiente hospitalar, afasta ou ameniza o efeito do avental branco, além de proporcionar a identificação da hipertensão do avental branco. Outro ponto favorável à monitorização ambulatorial da pressão, quando comparada com a medida de consultório, relaciona-se ao fato de se constituir melhor preditor de risco cardiovascular.

A monitorização ambulatorial da pressão possibilita ainda a avaliação do ritmo circadiano da pressão arterial por registrar a pressão durante período de vigília e sono. Van der Steen *et al.* estudaram a variação da pressão arterial com o paciente deitado em diferentes posições no leito, simulando o que ocorre em uma noite de sono normal. A pressão arterial foi monitorada em 20 hipertensos e 20 normotensos nos seguintes decúbitos: dorsal horizontal, lateral direito e esquerdo e ventral. A medida no braço esquerdo mostrou diferença entre decúbito lateral esquerdo e dorsal horizontal, nos hipertensos, de $5 \pm 8/4 \pm 6$ mmHg (sistólica/diastólica). Essas diferenças passaram para $-14 \pm 6/-17 \pm 4$ mmHg com o braço acima do nível do coração, na posição lateral. Observaram-se diferenças similares para as medidas no braço direito nos hipertensos e em ambos os braços para os normotensos. Os autores concluem que não só a posição do braço mas também a posição do corpo influenciam na monitorização ambulatorial da pressão e influenciam nas diferenças entre sono e vigília, além de talvez explicarem a moderada reprodutibilidade da queda da pressão arterial durante o sono⁵. Nessa mesma linha, outro estudo também considerou a influência da posição do braço na reprodutibilidade da monitorização ambulatorial da pressão durante o período noturno, realizada em diferentes dias. Os autores indicam que pela possibilidade de várias

medidas serem realizadas com o braço abaixo do nível do coração, o descenso da pressão durante o sono pode se alterar⁶.

Investigações sobre o assunto têm evidenciado valores distintos da pressão arterial quando o braço em que foi colocado o manguito não é mantido no nível do coração. Publicações recentes corroboram tal fato. Netea *et al.*⁷ realizaram estudo comparando medidas realizadas com o paciente sentado, com o braço ao nível do coração, e deitado, com o braço em duas posições: precisamente no nível do coração suportado por coxins e com o braço diretamente apoiado na cama. Comparando as duas posições do braço com o paciente deitado, verificaram que as medidas com o braço abaixo do átrio direito, sem coxim, foram mais elevadas do que as realizadas com o braço apoiado e no nível do coração, com diferenças de $4,6 \pm 6,1$ mmHg para a pressão sistólica e de $3,9 \pm 6,1$ mmHg para a diastólica. Comparações com medida intra-arterial não deixam dúvidas das diferenças ocasionadas pelo posicionamento inadequado do braço. Nesse aspecto, o estudo apontado anteriormente também avaliou a pressão intra-arterial em pessoas saudáveis, com cateter longo, 5 a 7 cm, com a pessoa na posição deitada. Em seguida o braço foi movimentado 5, 10, 15 e 20 cm acima e abaixo da posição basal. Os resultados mostraram que em ambas as direções a cada 5 cm de mudança do braço do nível do coração corresponderam alterações no valor da pressão arterial de 3–4 mmHg e concluem que pequenos desvios acima ou abaixo do nível do coração podem acarretar erros significativos nas variações da pressão arterial. Em estudo anterior esses autores haviam avaliado medidas com braço ao nível do coração e com o braço apoiado nas laterais da cadeira e também tinham detectado que, à medida que o braço se afasta para baixo do nível do coração, os níveis tensionais tendem a se elevar de forma significativa ($p < 0,05$)⁸.

Salienta-se ainda que além das distinções observadas à medida que o braço se afasta do nível do coração, as diferenças podem influenciar a condição de normotensão e hipertensão. Esse aspecto foi investigado por Mourad *et al.*⁹, que identificaram direta e proporcional associação entre aproximação do braço da linha axilar média e elevação das diferenças para com o braço ao nível do coração, tanto em pacientes hipertensos quanto em normotensos. O estudo analisou ainda a monitorização ambulatorial nessas pessoas com o braço na posição “usual” e o braço suportado horizontalmente, e mais uma vez identificaram diferenças. Os autores concluem que esses erros sistemáticos podem levar pessoas normotensas a serem tratadas desnecessariamente ou tratar excessivamente os hipertensos, principalmente na faixa de pressão arterial normal alta.

Em nosso meio¹⁰, um estudo comparou as medidas da pressão arterial realizadas com o braço ao nível do coração com as medidas com o braço mantido ao longo do corpo. Foram estudados 55 pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial (56 ± 12 anos, 61% mulheres). A pressão arterial foi medida com aparelho automático tipo oscilométrico (OMRON HEM 705 CP), na posição sentada, após repouso de dez minutos, três vezes consecutivas, com man-

guito adequado à circunferência do braço, nas seguintes posições:

- a) com o braço apoiado e ao nível do coração;
- b) com o braço mantido ao longo do corpo.

A comparação entre as medidas realizadas com o braço apoiado e ao nível do coração com as do braço mantido ao longo do corpo mostrou que houve diferença significativa ($p < 0,05$) para:

- a) média das três medidas para a pressão diastólica ($139 \pm 27/82 \pm 13$ vs. $142 \pm 24/86 \pm 13$ mmHg, $r = 0,92/0,90$);
- b) média das medidas 2 e 3 ($137 \pm 27/81 \pm 13$ vs. $142 \pm 24/86 \pm 13$ mmHg, $r = 0,93/0,87$);
- c) medida 3 ($135 \pm 26/80 \pm 14$ vs. $142 \pm 25/86 \pm 13$ mmHg, $r = 0,90/0,78$).

As médias $\pm$ desvio padrão das diferenças entre as medidas do braço nas duas posições foram $5,1 \pm 9,4$ mm Hg para a pressão sistólica e $5,3 \pm 9,5$ mmHg para a diastólica, considerando as médias da segunda e terceira medidas. Os autores concluem que os resultados do presente estudo ratificam a

recomendação da manutenção do braço ao nível do coração para a medida da pressão arterial e que o braço mantido ao longo do corpo pode superestimar os valores da pressão arterial.

Conclusão

A recomendação da manutenção do braço ao nível do coração para a medida da pressão arterial deve ser seguida, pois o braço não-alinhado ao nível do coração pode superestimar ou hipoestimar os valores da pressão arterial, o que é de grande significância para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial. É inegável a importância da realização correta do procedimento de medida da pressão arterial tanto em estudos multicêntricos bem como na prática clínica diária. Nesse sentido, têm se observado esforços de entidades internacionais e em nosso meio das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial³ para a padronização da medida da pressão arterial. Particular destaque merece a monitorização ambulatorial da pressão arterial, pois observa-se que por ocasião da colocação dos aparelhos os pacientes usualmente são orientados a manter o braço relaxado ao longo do corpo e face aos achados destacados, indica-se que o braço deve ser mantido o mais próximo possível do nível do coração, o que pode ser obtido formando-se uma angulação média de 30° a 45° entre braço e linha axilar.

Referências bibliográficas

1. PERLOFF D, GRIM C, FLACK J. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*, v. 88, p. 2460–2467, 1993.
2. World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Disponível em www.who.org, 1999.
3. IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2002.
4. RAMSAY L *et al.* Guidelines for the Management of Hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Human Hypertens*, v. 13, p. 569–592, 1999.
5. VAN DEER STEEN MS, PLEIJERS AM, LENDERS JW, THIEN T. Influence of different supine body positions on blood pressure: consequences for night blood pressure/dipper-status. *J Hypertens*, v. 18, p. 1731–1736, 2000.
6. CAVELAARS M, TULEN JH, MAN IN'T VELD AJ *et al.* Assessment of body position to quantify its effect on nocturnal blood pressure under ambulatory conditions. *J Hypertens*, v. 18, p. 1737–1743, 2000.
7. NETEA RT, BIJLSTRA PJ, LENDERS JW *et al.* Influence of the arm position on intra-arterial blood pressure measurement. *J Human Hypertens*, v. 12, p. 157–160, 1998.
8. NETEA RT, LENDERS JWM, SMITS P, THIEN T. Arm position is important for blood pressure measurement. *J Human Hypertens*, v. 12, p. 105–109, 1999.
9. MOURAD A, CARNEY S, GILLIES A *et al.* Arm position and blood pressure: a risk factor for hypertension? *J Human Hypertens*, v. 17, p. 389–395, 2003.
10. MION JR D, COSTA KRA, PINHO NA *et al.* Comparação entre as medidas da pressão arterial realizadas com o braço ao nível do coração com as medidas com o braço mantido ao longo do corpo. *Hipertensão*, v. 6, supl., p. 38, 2003.

Hipertensão arterial e dislipidemia: implicações terapêuticas e prognósticas

Autor:

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia –
UNIFESP/EPM

Resumo

Os conhecimentos atuais demonstram que a hipertensão arterial se associa com muita frequência a vários fatores de risco cardiovascular, como, por exemplo, dislipidemia, e que o tratamento concomitante de ambas as alterações (hipertensão e distúrbios do metabolismo lipídico) é sinérgico e proporciona maior redução da morbidade e mortalidade cardiovascular do que cada tratamento isolado. Dessa forma, está indicado o tratamento conjunto dessas alterações. Na escolha do medicamento anti-hipertensivo deve-se considerar o potencial de proteção vascular e o impacto do medicamento sobre metabolismos. Além disso devemos considerar fortemente estratégias que favoreçam a adesão ao tratamento, tais como o emprego de drogas de longa duração de ação e que permitam administração única diária e o uso de combinações fixas tanto de anti-hipertensivos, se necessário, assim como, se disponíveis, de anti-hipertensivos e medicamentos que combatam os fatores de risco associados, como, por exemplo, a dislipidemia.

A hipertensão arterial é reconhecidamente o principal fator de risco cardiovascular, sendo responsável por cerca de 46% dos óbitos de causa cardiovascular em nosso meio. A presença de níveis pressóricos elevados está claramente associada a aumentos na incidência de acidente vascular cerebral principalmente isquêmico, mas também hemorrágico; de doença cardíaca coronariana (infarto do miocárdio, angina de peito), de insuficiência cardíaca, da insuficiência renal (segunda maior causa de insuficiência renal terminal) e da insuficiência vascular periférica.

Paralelamente à hipertensão arterial, a presença de dislipidemia tem sido amplamente reconhecida como um dos principais e independente fator de risco cardiovascular. Assim a associação entre dislipidemia e doença vascular aterosclerótica tem sido demonstrada em estudos experimentais populacionais, bem como através de inúmeros estudos de intervenção visando à prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares.

Embora reconhecida como fator de risco cardiovascular independente, a dislipidemia está frequentemente associada à hipertensão arterial.

*** Endereço para correspondência:**

Disciplina de Nefrologia – Universidade Federal de São Paulo
Rua Botucatu, 740 – 2º andar
04023-900 – São Paulo – SP
E-mail: kohlmann@hrim.com.br

Essa associação tem sido reconhecida de longa data, como apontado no estudo epidemiológico de Oslo realizado em 1978, em que os autores observaram haver uma relação entre os níveis da pressão arterial especialmente sistólica e os valores do colesterol total no plasma. Assim, quanto maior a taxa do colesterol no plasma maior era o valor da pressão arterial sistólica ou diastólica. A correlação permaneceu significativa mesmo após os ajustes para os diferentes fatores de risco associado, tais como obesidade, idade, sexo e intolerância à glicose.

Hoje em dia reconhece-se que cerca de 80% dos pacientes hipertensos apresentam algum grau de dislipidemia, sendo que em metade deles a dislipidemia está francamente estabelecida e na outra metade as alterações lipídicas são limítrofes. Entretanto, é importante ressaltar que em estudos recentes tem-se demonstrado que mesmo alterações lipídicas limítrofes determinam forte impacto no desenvolvimento de complicações cardiovasculares, em especial em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular ou com doença cardiovascular prévia. Inclusive em decorrência dessas observações, as diferentes diretrizes para tratamento da dislipidemia, como o III Painel de Tratamento do NCEP, tem estabelecido metas de redução dos níveis do LDL-colesterol variáveis, de acordo com a estratificação do risco cardiovascular do paciente.

A alta frequência da associação de dislipidemia e hipertensão arterial encontra explicação provavelmente na existência de uma mesma base fisiopatogênica. Assim, a presença de um tônus adrenérgico aumentado proporciona maior mobilização dos ácidos graxos ao mesmo tempo em que promove vasoconstrição. Por outro lado, os níveis elevados de LDL-colesterol acarretam alterações endoteliais e da parede vascular, proporcionando aumento do tônus vascular e conseqüente aumento da pressão arterial. Mas talvez o mecanismo fisiopatogênico comum mais importante seja a presença de resistência periférica à insulina com conseqüente hiperinsulinemia que proporciona alterações do perfil lipídico e ao mesmo tempo promove aumento da atividade do sistema nervoso central e periférico, associada a maior retenção de sódio pelos túbulos renais e distúrbios do equilíbrio iônico intracelular. Isso propicia o aumento do tônus vascular e, conseqüentemente, da pressão arterial.

Resistência à insulina/hiperinsulinemia constituem o elemento central da assim denominada síndrome plurimetabólica, da qual hipertensão arterial e dislipidemia fazem parte.

Embora alteração importante dos níveis do LDL-colesterol não seja descrita como característica da síndrome plurimetabólica, devido ao alto risco cardiovascular que apresentam os pacientes com a síndrome o III Painel de Tratamento do Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) ratifica os níveis do LDL-colesterol como alvo primário no tratamento dessa população, de acordo com a estratificação do risco: < 160 mg/dL para pacientes sem ou com apenas um fator de risco cardiovascular; < 130 mg/dL naqueles com dois ou mais fatores de risco e/ou com risco de doença arterial coro-

nariana (DAC) < 20% em dez anos, segundo o escore de risco de Framingham e finalmente para valores inferiores a 100 mg/dL naqueles com doença vascular carotídea ou periférica, diabetes ou risco de DAC > 20%.

Assim, de acordo com essas diretrizes para pacientes com síndrome plurimetabólica e conforme a estratificação de risco, indica-se o uso de vastatinas com o objetivo de se atingir a meta de redução do LDL-colesterol e desse modo prevenir eventos morbidos assim como reduzir a mortalidade cardiovascular.

Essa indicação foi recentemente ratificada em dois grandes estudos de desfecho que utilizaram uma vastatina: o “Heart Protection Study” (HPS – em que parte dos pacientes eram hipertensos) e o estudo “Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm” (ASCOT-LLA, no qual todos os pacientes estudados apresentavam hipertensão arterial).

Ambos os estudos demonstraram significativos benefícios cardiovasculares com o uso das vastatinas nestes pacientes.

Em específico no estudo ASCOT-LLA, o uso de 10 mg de atorvastatina associado ao tratamento anti-hipertensivo durante 3,3 anos em média não modificou o comportamento da pressão arterial, mas proporcionou redução entre 1,0 e 1,2 mmol/L nas taxas médias do LDL-colesterol de cerca de 5.000 pacientes hipertensos e com dislipidemia não muito intensa (colesterol total < 250 mg/dL). Essa redução do LDL-colesterol se acompanhou de redução de 36% na incidência do desfecho primário, isto é, de infarto do miocárdio não-fatal e doença coronariana fatal, assim como de redução na incidência de desfechos secundários: -27% de acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não-fatal, -21% de incidência de todos os eventos / procedimentos cardiovasculares e -29% de eventos coronarianos. Assim, os resultados desse estudo demonstram claramente que o tratamento, com uma vastatina, da dislipidemia, mesmo leve, de pacientes hipertensos proporciona um significativo benefício adicional ao tratamento anti-hipertensivo na prevenção primária de eventos morbidos e de mortalidade cardiovascular, ficando dessa forma evidenciada a necessidade de tratamento da dislipidemia, mesmo leve, que com muita frequência acompanha a hipertensão arterial.

Por outro lado, no tocante ao tratamento da hipertensão arterial tem sido reiteradamente demonstrado que determinam as classes de anti-hipertensivos, como os betabloqueadores e os diuréticos, especialmente se empregados em doses mais elevadas, têm impacto deletério sobre o perfil lipídico dos pacientes hipertensos, podendo induzir ou agravar a dislipidemia, que frequentemente aparece associada à hipertensão arterial. Diferentemente, os inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II e antagonistas dos canais de cálcio são neutros em relação ao perfil lipídico, e os alfabloqueadores podem inclusive proporcionar redução dos níveis séricos do colesterol. Assim, atualmente recomenda-se cautela em relação ao uso diuréticos e especialmente de betabloqueadores no tratamento de pacientes hipertensos com dislipidemia.

O outro aspecto a se considerar no tratamento do paciente hipertenso, que com muita frequência, como vimos, apre-

senta dislipidemia associada, refere-se à capacidade que determinadas classes de anti-hipertensivos, como os agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (IECAs e BRA II) e os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos, têm de reverter / prevenir alterações vasculares intimamente ligadas ao processo de aterosclerose, tais como disfunção endotelial, remodelação da camada média muscular lisa do vaso, oxidação do LDL-colesterol na parede vascular e deposição de cálcio na placa aterosclerótica. Assim, inúmeros trabalhos experimentais e clínicos têm demonstrado os efeitos benéficos dessas classes de anti-hipertensivos na prevenção, atenuação e retardo na instalação do processo de aterosclerose, o que ajuda a explicar os benefícios cardiovasculares proporcionados pelo uso desses medicamentos, fato reiteradamente demonstrado pelos vários estudos de desfecho clínico que empregaram esses anti-hipertensivos.

Desse modo, levando em conta todas essas considerações podemos dizer que no tratamento moderno do paciente hipertenso devemos considerar o uso preferencial de determinadas classes de anti-hipertensivos, como os inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da AII e antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos, e ao mesmo tempo combater, com o emprego de uma vastatina, os fatores de risco associados, em especial a dislipidemia, visando à prevenção / atenuação do processo aterosclerótico e conseqüente redução da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Ainda no que tange ao tratamento do paciente hipertenso, um dos aspectos com que devemos nos preocupar se refere à adesão do paciente ao tratamento crônico da hipertensão arterial e dos fatores de risco associados. Sabemos que inú-

meros fatores influenciam a adesão em tratamentos crônicos, desde a relação médico-paciente, o conhecimento da patologia e de suas conseqüências, passando também por vários aspectos ligados aos medicamentos e procedimentos prescritos, como por exemplo o número de tomadas diárias da medicação anti-hipertensiva e a quantidade de medicamentos a serem ingeridos diariamente. Quanto mais medicamentos prescrevemos, menor se torna a chance de adesão crônica do paciente ao tratamento. Assim, tem sido demonstrado que o uso de combinações de anti-hipertensivos em uma única formulação galênica traz apreciáveis benefícios para a adesão ao tratamento crônico da hipertensão arterial.

Estratégias semelhantes a esta da combinação de anti-hipertensivos vêm sendo cada vez mais discutidas na literatura no tocante ao tratamento dos demais fatores de risco cardiovascular que, como já discutimos, apresentam-se com muita freqüência associados à hipertensão arterial, como é o caso de dislipidemia, intolerância à glicose, diabetes melito, distúrbios da coagulação sangüínea etc.

Assim, torna-se lógico, oportuno e seguramente benéfico para a adesão ao tratamento o desenvolvimento de formulações galênicas que contemplem, por exemplo, a combinação fixa de um anti-hipertensivo e uma vastatina, de um anti-hipertensivo e um hipoglicemiante oral especialmente do tipo sensibilizador de insulina, de um anti-hipertensivo e um antiagregante plaquetário (aspirina) etc., tendo sido proposto inclusive por pesquisadores ingleses em publicação recente o emprego de uma associação fixa de múltiplas drogas para tratamento concomitante de vários fatores de risco cardiovascular.

Referências bibliográficas

1. SYKOWSKY PA, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB. Secular trends in long term sustained hypertension, long term treatment and cardiovascular morbidity. The Framingham Heart Study 1950-1990. *Circulation*, v. 93, p. 697-703, 1996.
2. HANSSON L, ZANCHETTIA, CARRUTHERS SG, DAHLÖF B *et al.* on behalf of HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, v. 351, p. 1755-1762, 1998.
3. GAZIANO JM, SESSO HD, BRESLOW JL, HENNEKENS CH, BURING JE. Relation between systemic hypertension and blood lipids on the risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol*, v. 84, p. 768-773, 1999.
4. HULTHE J, BOKEMARK L, WIKSTRAND J *et al.* The metabolic syndrome, LDL particle size and atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, v. 20, p. 2140-2147, 2000.
5. WEBER MA. Hypertension as a risk factor syndrome: therapeutic implications. *Am J Med*, v. 94, p. 24S-31S, 1993.
6. REAVEN GM, LITHEL H, LANDSBERG GL. Mechanism of disease hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*, v. 334, p. 374-382, 1996.
7. KOHLMANN JR O. Resistência à insulina e hipertensão arterial: relevância clínica. *Hipertensão*, v. 1, p. 50-54, 1998.
8. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of Blood Cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *J Am Med Assoc*, v. 285, p. 2486-2497, 2001.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a placebo-controlled study. *Lancet*, v. 360, p. 7-22, 2002.

10. SEVER PS, DAHLÖF B, POULTER NR *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, v. 361, p. 1149–1158, 2003.
11. DONAHOO WT, KOSMISKI LA, ECKEL RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Met Clin North Am*, v. 27, p. 677–697, 1998.
12. RACHMANI R, LEVI Z, ZADOK B, RAVID M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes: a randomized, prospective study. *Clin Pharmacol Ther*, v. 72, p. 302–307, 2002.
13. WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J*, v. 326, p. 1419–1425, 2003.

Genética, hipertensão arterial e doença coronária

Autores:

Luís Henrique Wolff Gowdak

Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da USP, Médico Assistente do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular e da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Alexandre da Costa Pereira

Médico Assistente do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

José Eduardo Krieger*

Professor Livre-Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP, Diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

*Endereço para correspondência:

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular,
Departamento de Clínica Médica, Instituto do Coração do
Hospital das Clínicas da FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5068
Fax: (11) 3069-5022
E-mail: krieger@incor.usp.br

Introdução

A hipertensão arterial (HAS) é um dos principais fatores de risco para o aparecimento de doença arterial coronária (DAC) e diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar o desenvolvimento de DAC em indivíduos hipertensos.

Basicamente, a relação entre HAS e DAC repousa sobre dois pilares distintos:

1. fatores de risco comuns às duas doenças e
2. fatores de risco induzidos pela HAS e que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, doença microvascular e, eventualmente, infarto do miocárdio¹. Aqui, nesta revisão, enfatizaremos aspectos genéticos da complexa relação entre HAS e DAC.

Fatores de risco genéticos

O papel da história familiar como fator de risco independente para doença coronária já foi claramente definido por meio de vários estudos prospectivos. Mantém-se como fator independente de risco após ajuste para outros fatores de risco clássicos, como lípides, pressão arterial, obesidade, diabetes, classe social, tabagismo, consumo de álcool e dieta.

A história familiar provê informação útil na definição do risco cardiovascular individual e numerosos estudos já foram realizados confirmando a agregação de casos de doença coronária em famílias. Por exemplo, dados do estudo de Framingham mostram que pessoas com história familiar positiva apresentaram um risco cardiovascular 29% maior que o de indivíduos sem história familiar. Ainda, programas voltados à prevenção de doenças cardiovasculares, como o Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP) americano, consideram história familiar de doença cardiovascular precoce como fator de risco e utilizam esse dado na definição do status de risco de determinado indivíduo.

Vários estudos estimaram o risco relativo de desenvolvimento de DAC precoce em irmãos de pacientes com DAC precoce entre 1,5 e 12,1, dependendo da idade de aparecimento do caso índice (probando) na família.

Outra abordagem também já utilizada na demonstração da importância da influência genética no aparecimento da

aterosclerose se deu através da comparação da concordância de doença entre gêmeos monozigóticos com a de gêmeos dizigóticos.

Percebe-se, assim, que uma grande variedade de observações convergentes sugerem que variáveis genéticas têm relevância na fisiopatologia da doença cardiovascular.

Encontrando genes que modulam traços complexos

Uma vez estabelecida a existência e importância relativa de fatores de risco genético na determinação do risco cardiovascular de determinado indivíduo, surge a necessidade de que esses fatores de risco sejam corretamente identificados e validados em nossa população.

Organismos apresentam variabilidade sutil e profunda em todos os aspectos de um sistema biológico, incluindo morfologia, comportamento, fisiologia, desenvolvimento e suscetibilidade a doenças complexas. Muitos desses fenótipos são controlados por múltiplos genes, sendo conseqüentemente denominados poligênicos, ou traços complexos, em contraste com fenótipos que são controlados por um único gene (traços monogênicos ou mendelianos). A propensão de que a maioria, se não todos, os traços mendelianos podem ser modificados pelo pano de fundo genético sugere que poucos são os fenótipos puramente monogênicos, sendo que a grande maioria pode ser considerada geneticamente complexa.

Aterosclerose e hipertensão: vias comuns podem explicar associação?

Na procura por genes ou sistemas de genes candidatos a explicar a variabilidade populacional da doença cardiovascular, tem merecido especial atenção o sistema renina-angiotensina (SRA), tanto por sua participação destacada na homeostase cardiovascular quanto pela observação de que variações alélicas em componentes do SRA já foram implicadas na patogênese de diversas doenças cardiovasculares. A enzima conversora de angiotensina (ECA) é responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II e pela quebra da bradicinina em produtos de degradação da cinina. Os resultados desses processos enzimáticos incluem aumento no tônus vascular, proliferação neo-intimal e oxidação das partículas de LDL-colesterol, todos característicos da aterosclerose².

Há alguns anos, o gene codificador da ECA foi clonado e um polimorfismo tipo deleção/inserção (D/I) no íntron 16 foi identificado³. Esse polimorfismo D/I mostrou-se fortemente associado aos níveis circulantes e teciduais da ECA. Em seguida, inúmeros estudos epidemiológicos procuraram correlacionar diferentes genótipos do gene da ECA e a ocorrência de doenças cardiovasculares. Inicialmente, o estudo ECTIM apontou o alelo deleção do gene da ECA, associado a níveis séricos de atividade da enzima aumentados, como um fator de risco para infarto do miocárdio⁴. Adicionalmente, associações

entre o alelo D e hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatia hipertrófica foram demonstradas. Não há, entretanto, resultados consistentes entre níveis plasmáticos de ECA e HAS ou mesmo genótipo DD e HAS.

Há que se considerar que as tentativas de determinação da frequência de diferentes genótipos do gene da ECA especificamente em pacientes portadores de DAC pode ser comprometida pela presença de variáveis de confusão (fenótipos intermediários). Nesse sentido, Oren *et al.* conduziram estudo em homens saudáveis procurando determinar a correlação de diferentes genótipos do gene da ECA com vários fatores de risco para DAC. Nesse estudo, a presença do alelo D esteve associada a níveis mais elevados de LDL-colesterol e também a níveis mais elevados de pressão arterial sistólico-diastólica, comparativamente aos indivíduos homozigotos II. Especulam os autores que, aparentemente, a influência do polimorfismo I/D sobre a ocorrência de DAC pode se manifestar primariamente através da maior predisposição aos fatores de risco tradicionais.

Digna de nota é a observação de que indivíduos hipertensos e parentes de primeiro grau de pacientes vítimas de DAC precoce (definida como abaixo de 55 anos de idade) apresentam perfil lipídico mais aterogênico do que as suas contrapartes (indivíduos não-hipertensos e parentes de primeiro grau de pacientes vítimas de DAC precoce). Interessados nessa questão, Giannini *et al.*⁵ estudando mais de 1.700 indivíduos, identificaram 51% de indivíduos com LDL-colesterol > 160 mg naqueles hipertensos parentes de primeiro grau de portadores de DAC precoce contra apenas 27% nos não-hipertensos. Em hipertensos sem história familiar de DAC precoce, a prevalência foi de 25%, reforçando a hipótese da existência de um traço genético condicionando a chamada “síndrome hipertensiva-dislipidêmica”, expondo tais indivíduos a um risco maior de desenvolvimento de DAC.

Em 1992, Jeunemaitre *et al.*⁶ mostraram que uma variante no gene do angiotensinogênio que levava a uma substituição de uma metionina (M) por uma treonina (T) no códon 235 (polimorfismo M235T) do gene estava significativamente associada a hipertensão e elevações discretas dos níveis de angiotensinogênio. Em nosso meio, Pereira *et al.*⁷, em estudo populacional em amostra com mais de 1.500 indivíduos, não encontraram associação entre polimorfismos do gene da ECA e níveis de pressão arterial. No entanto, demonstraram claramente associação linear entre o número de alelos T e o nível de pressão arterial, determinando, inclusive quantitativamente, a magnitude de variação da pressão arterial associada ao alelo T (3 a 4 mmHg por cópia do alelo).

Além disso, diversos estudos demonstraram que o genótipo TT do gene do angiotensinogênio também se associava independentemente a maior risco de DAC⁸. Demonstrando a dificuldade desse tipo de análise, Olivieri *et al.*⁹, estudando 700 indivíduos, não encontraram associação entre polimorfismos do gene do angiotensinogênio e DAC. Por outro lado, dentre aqueles com DAC multiarterial documentada, indivi-

duos homozigotos para a forma TT tinham duas vezes maior chance de infarto do miocárdio.

Comentários finais

Fica evidente está quão complexa e intrincada é a ainda mal compreendida relação entre HAS e DAC dentro do contexto de fatores de risco genéticos. Como vimos, tomando-se apenas componentes do SRA, estes podem diretamente influenciar quer o aparecimento de HAS quer o de DAC. Ainda

mais, alguns desses fatores parecem se associar a fenótipos intermediários, há muito sabidamente relacionados à DAC. Não podemos deixar de mencionar as interações gene-gene e gene-ambiente, presentes em doenças poligênicas, como a HAS e a própria aterosclerose, como fatores complicadores desse cenário multifatorial. De qualquer maneira, o avançar no entendimento do componente genético dessas duas entidades clínicas e como elas se relacionam certamente permitirá a identificação precoce de indivíduos de alto risco para eventos futuros e uma abordagem terapêutica mais precisa baseada no indivíduo.

Referências bibliográficas

1. RAKUGI H, YU H, KAMITANI A, NAKAMURA Y, OHISHI M, KAMIDE K, NAKATA Y, TAKAMI S, HIGAKI J, OGIHARA T. Links between hypertension and myocardial infarction. *Am Heart J*, v. 132(suppl), p. S213–S221, 1996.
2. BEOHAR N, DAMARAJU S, PRATHER A, YU QT, RAIZNER A, KLEIMAN NS, ROBERTS R, MARIAN AJ. Angiotensin-I converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Invest Med*, v. 43, p. 275–280, 1995.
3. RIGAT B, HUBERT C, ALHENC-GELAS F, CAMBIEN F, CORVOL P, SOUBRIER F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, v. 86, p. 1343–1346, 1990.
4. CAMBIEN F, POIRIER O, LECERF L, EVANS A, CAMBOU JP, ARVEILER D, LUC G, BARD JM, BARA L, RICARD S, TIRET L, AMOUYEL P, ALHENC-GELAS F, SOUBRIER F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, v. 359, p. 641–644, 1992.
5. GIANNINI SD, DIAMENT J, FORTI N, ISSA JS, DAL BO C, FUKUSHIMA J, BARRETTO AC. First-degree kinship with young coronary artery disease patients markedly increases lipid-level disorders in asymptomatic hypertensives. *J Cardiovasc Risk*, v. 5, p. 141–145, 1998.
6. JEUNEMAITRE X, SOUBRIER F, KOTELEVTSSEV YV, LIFTON RP, WILLIAMS CS, CHARRU A, HUNT SC, HOPKINS PN, WILLIAMS RR, LALOUEL JM, CORVOL P. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*, v. 71, p. 169–180, 1992.
7. PEREIRA AC, MOTA GF, CUNHA RS, HERBENHOFF FL, MILL JG, KRIEGER JE. Angiotensinogen 235T allele “dosage” is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension*, v. 41, p. 25–30, 2003.
8. KATSUYA T, KOIKE G, YEE TW, SHARPE N, JACKSON R, NORTON R, HORIUCHI M, PRATT RE, DZAU VJ, MACMAHON S. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet*, v. 345, p. 1600–1603.
9. OLIVIERI O, STRANIERI C, GIRELLI D, PIZZOLO F, GRAZIOLI S, RUSSO C, PIGNATTI PF, CORROCHER R. Homozygosity for angiotensinogen 235T variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease. *J Hypertens*, v. 19, p. 879–884, 2001.