

HIPERTENSÃO

- Farmacogenômica em hipertensão
Aspectos fisiológicos
- Farmacogenômica em hipertensão
Aspectos fisiopatológicos
- Caso clínico
Hipertensão arterial resistente
- Efeitos cardioprotetores de
bebidas alcoólicas: mito ou verdade?
- Impacto dos fatores de risco
cardiovascular sobre a função e
a estrutura vascular e cardíaca
- Obesidade e hipertensão
- Aspectos fisiológicos da doença
cardiovascular na mulher:
benefícios do tratamento físico

■ VOLUME 9
■ Nº 1 ■ 2006

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



EDITORIAL

EDITORIAL



Revista “Hipertensão” a caminho da indexação

A produção científica no âmbito do estudo da Hipertensão Arterial e de suas múltiplas implicações clínicas continua a crescer no compasso do advento de novas informações sobre o tema.

Essa realidade também já se consolidou, em nosso meio, com a estruturação de importantes grupos de pesquisadores que elegeram a Doença Hipertensiva como foco principal de seu trabalho.

Em sintonia com essa evolução tão dinâmica a Sociedade Brasileira de Hipertensão está fortemente empenhada em abrir espaço para a divulgação em nível internacional dos estudos aqui realizados.

*Para tanto, estabeleceu de início contatos com os responsáveis locais pela **LILACS – Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências de Saúde**. Trata-se de uma base de dados confiável e reconhecida em todo o mundo que serve de apoio para acesso a outros organismos indexadores.*

A presente edição da revista embute detalhes próprios da indexação, como títulos e resumos em inglês. Nos próximos números serão incorporados textos de pesquisas originais, além de sessões específicas, de modo a contemplar todas as exigências apresentadas pela LILACS.

*Como torna-se fácil compreender, é um passo fundamental para ampliar o intercâmbio de informações entre nossos hipertensiólogos e especialistas de outros países, embora acarrete uma sobrecarga natural de trabalho na preparação editorial da revista **HIPERTENSÃO**.*

Com o apoio de nossos colaboradores, no entanto, será uma tarefa gratificante e certamente útil para o nosso corpo de leitores.

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

ÍNDICE

Farmacogenômica em hipertensão: aspectos fisiológicos	4
Farmacogenômica em hipertensão: aspectos fisiopatológicos	9
Caso clínico: Hipertensão arterial resistente	15
Efeitos cardioprotetores de bebidas alcoólicas: mito ou verdade?	18
Impacto dos fatores de risco cardiovascular sobre a função e a estrutura vascular e cardíaca	21
Obesidade e hipertensão	27
Aspectos fisiológicos da doença cardiovascular na mulher: benefícios do treinamento físico	31

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BestPoint Editora

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Conjunto 5 - 05690-050 - São Paulo - SP
Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br.

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

Assessoria Editorial: Marco Barbato, Eliane R. Palumbo.

Revisão: Márcio Barbosa.

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

HIPERTENSÃO

**Revista da Sociedade
Brasileira de Hipertensão**

EDITORIA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO (SP)

CONSELHO EDITORIAL

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER (SP)

DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO (SP)

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI (SP)

DR. FLÁVIO D. FUCHS (RS)

DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM (GO)

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES (BA)

DR. CARLOS EDUARDO NEGRÃO (SP)

DRA. ANGELA MARIA G. PIERIN (SP)

DR. FERNANDO NOBRE (SP)

DR. WILLE OIGMAN (RJ)

DR. OSVALDO KOHLMANN JR. (SP)

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER (SP)

DR. AGOSTINHO TAVARES (SP)

DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS (MG)

DR. HILTON CHAVES (PE)

DR. ELISARDO C. VASQUEZ (ES)

DR. JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO (MG)

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FACIO (SP)



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

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

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dr. Robson A. Souza dos Santos

Vice-Presidente

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Tesoureiro

Dr. José Márcio Ribeiro

Secretários

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Elisardo C. Vasquez

Presidente Anterior

Dr. Ayrton Pires Brandão

Conselho Científico

Dra. Andréa Araujo Brandão

Dra. Angela Maria G. Pierin

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Dr. Ayrton Pires Brandão

Dr. Carlos Eduardo Negrão

Dr. Celso Amodeo

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Décio Mion Jr.

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo C. Vasquez

Dr. Fernando Nobre

Dr. Hélio César Salgado

Dr. Hilton Chaves

Dr. José Eduardo Krieger

Dr. José Márcio Ribeiro

Dra. Lucélia C. Magalhães

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Robson A. S. Santos

Dr. Wille Oigman



MÓDULO TEMÁTICO

Farmacogenômica em hipertensão

Aspectos fisiológicos

Pharmacogenomics of anti-hypertensive drugs: physiological aspects

Autores:

Valéria Cristina Sandrim,
José Eduardo Tanus-Santos*

Departamento de Farmacologia –
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –
Universidade de São Paulo

Palavras-chave: hipertensão, variação genética, polimorfismo, farmacogenéticos.

Key words: hypertension, genetic variant, polymorphism, pharmacogenetics.

Resumo

Com o seqüenciamento do genoma humano, diversas variações genéticas interindividuais foram identificadas. Assim, iniciou-se o estudo do significado clínico e biológico dessas variações genéticas (polimorfismos), as quais poderiam afetar a susceptibilidade a doenças, tais como a hipertensão arterial, além de modular respostas às drogas. Nesse contexto, vários estudos têm avaliado associações entre polimorfismos em genes candidatos, tais como os localizados no gene do angiotensinogênio, na enzima conversora da angiotensina etc., e risco aumentado de hipertensão. Nesta revisão objetivamos apresentar alguns dos polimorfismos mais estudados, os quais poderão se tornar, futuramente, marcadores genéticos de susceptibilidade à hipertensão arterial e de boa ou má resposta a agentes anti-hipertensivos.

*Endereço para correspondência:

Departamento de Farmacologia – Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
Av. Bandeirantes, 3.900 – 14049-900 – Ribeirão Preto – SP
Tel.: (16) 3602-3163 – Fax: (16) 3633-2301
E-mail: tanus@fmrp.usp.br

Financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Recebido em 15/09/2005. Aceito em 13/12/2005.

Abstract

Several intersubject genetic variations were identified with the conclusion of Human Genome Project. These genetic variations (polymorphisms) were suggested to affect the susceptibility to many complex diseases including hypertension, as well as to influence drug responses. In this context, a number of studies have investigated the possible association between polymorphisms commonly found in candidate genes such as angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and susceptibility to hypertension. The main objective of this review is to introduce some of the most studied polymorphisms, which may become genetic markers of susceptibility to hypertension and predicts clinical responses to anti-hypertensive drugs.

Introdução

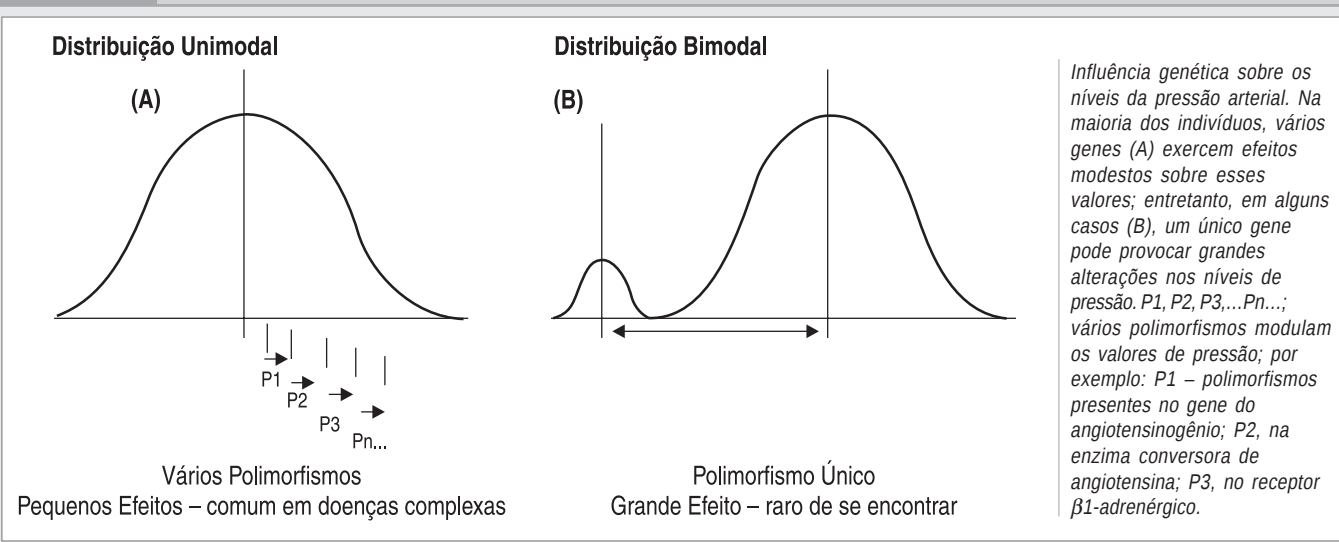
A hipertensão arterial é um dos maiores problemas mundiais de saúde pública. Estima-se que no Brasil a prevalência de hipertensão arterial varie entre 22% a 44% da população adulta, dependendo da localidade. Além da alta prevalência, outro fator agravante da hipertensão arterial é que, apesar da gama de medicamentos anti-hipertensivos disponíveis, somente uma parcela dos pacientes ($\approx 30\%$) responde bem à terapia anti-hipertensiva. Esses números preocupantes derivam, ao menos em parte, do fato de que a hipertensão arterial é uma doença complexa, geralmente determinada pela interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais, sendo difícil definir quais são os determinantes principais dessa doença em cada paciente¹.

Ao contrário de alguns fatores ambientais já bem conhecidos, pouco se sabe sobre quais genes, ou combinações de genes, contribuem efetivamente para a origem dessa doença. Atualmente, é bem aceito que a composição genética do indivíduo pode influenciar aproximadamente 30% dos valores da pressão arterial^{2,3}. Além disso, sabe-se que a maioria dos genes afeta modestamente os níveis da pressão arterial (figura 1A), com apenas alguns genes exercendo maiores efeitos sobre esses valores (figura 1B)⁴. Recentemente, uma excelente revisão que aborda alterações da pressão arterial causadas por mutação em um único gene foi publicada por Krieger e colaboradores⁵.

No entanto, apesar dos inúmeros estudos clínicos avaliando possíveis genes candidatos, ainda não se sabe quais genes poderiam realmente influenciar na regulação da pressão arterial, aumentando a susceptibilidade à hipertensão². Uma nova abordagem que auxilia na busca de genes candidatos



FIGURA 1



está fundamentada em informações nos resultados obtidos com o sequenciamento do genoma humano. Com a execução do Projeto Genoma Humano, milhares de variações na sequência do DNA entre os indivíduos foram identificadas. E, com isso, percebeu-se que essas variações genéticas poderiam condicionar variabilidade entre indivíduos, possivelmente explicando diferenças na susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças, bem como nas respostas às drogas ⁶.

Existem vários tipos de diferenças genéticas condicionadas por variações genéticas normalmente encontradas quando se comparam os DNAs genômicos de diferentes indivíduos. O tipo mais comum de variabilidade genética é o polimorfismo genético de base única (“SNP – single nucleotide polymorphism”). Um SNP acontece quando, por exemplo, verifica-se uma substituição de uma base “C” (citosina) por “T” (timidina) numa determinada localização do genoma. Na verdade, SNPs são encontrados, em média, a cada 1.250 pares de bases do genoma humano, sendo, portanto, muito comuns. Assim, esforços foram feitos para

organizar sistematicamente bancos de dados contendo informações sobre os diversos SNPs do genoma humano. Tais dados são atualmente de domínio público, podendo ser facilmente acessados através da internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>; <http://www.snp.cshl.org>). A nítida evolução das técnicas de genotipagem de alta eficiência, bem como os avanços da bioinformática, permitem que hoje possamos pensar em estudos incluindo vários polimorfismos de vários genes potencialmente afetando a susceptibilidade a uma doença e as respostas às drogas.

Nesse contexto, começaram a ser realizados vários estudos de associações envolvendo comparações de frequências de um SNP específico localizado em possíveis genes candidatos entre hipertensos e normotensos. No entanto, os resultados obtidos nesses trabalhos não são conclusivos. Provavelmente, essa inconsistência se dá tanto pela complexidade da regulação da pressão sanguínea quanto pela dificuldade de se encontrar qual polimorfismo é clinicamente relevante entre os vários polimorfismos presentes em um gene (figura 2).

FIGURA 2

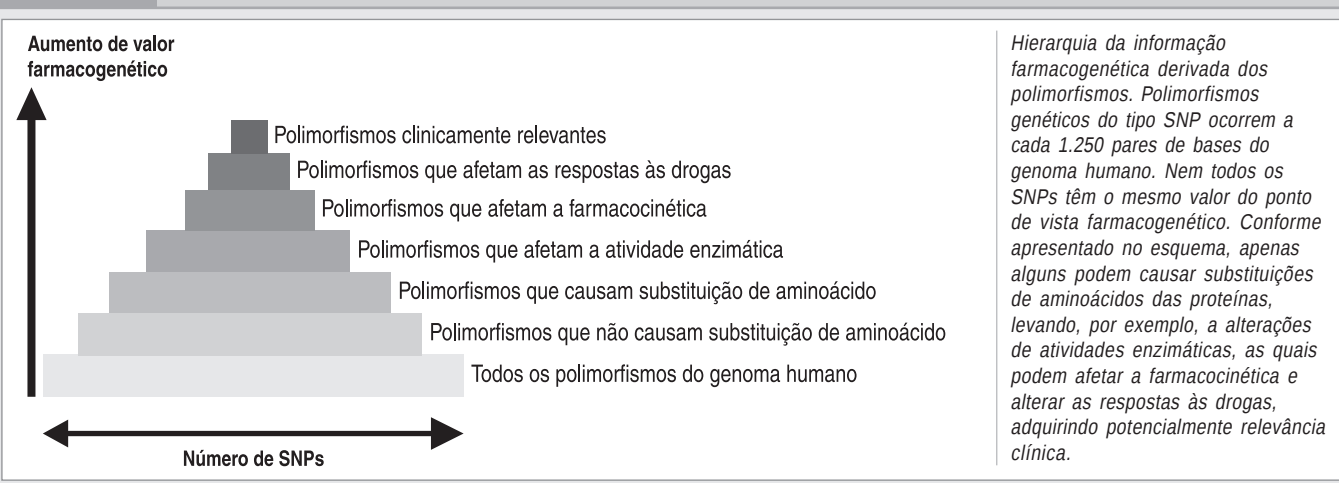
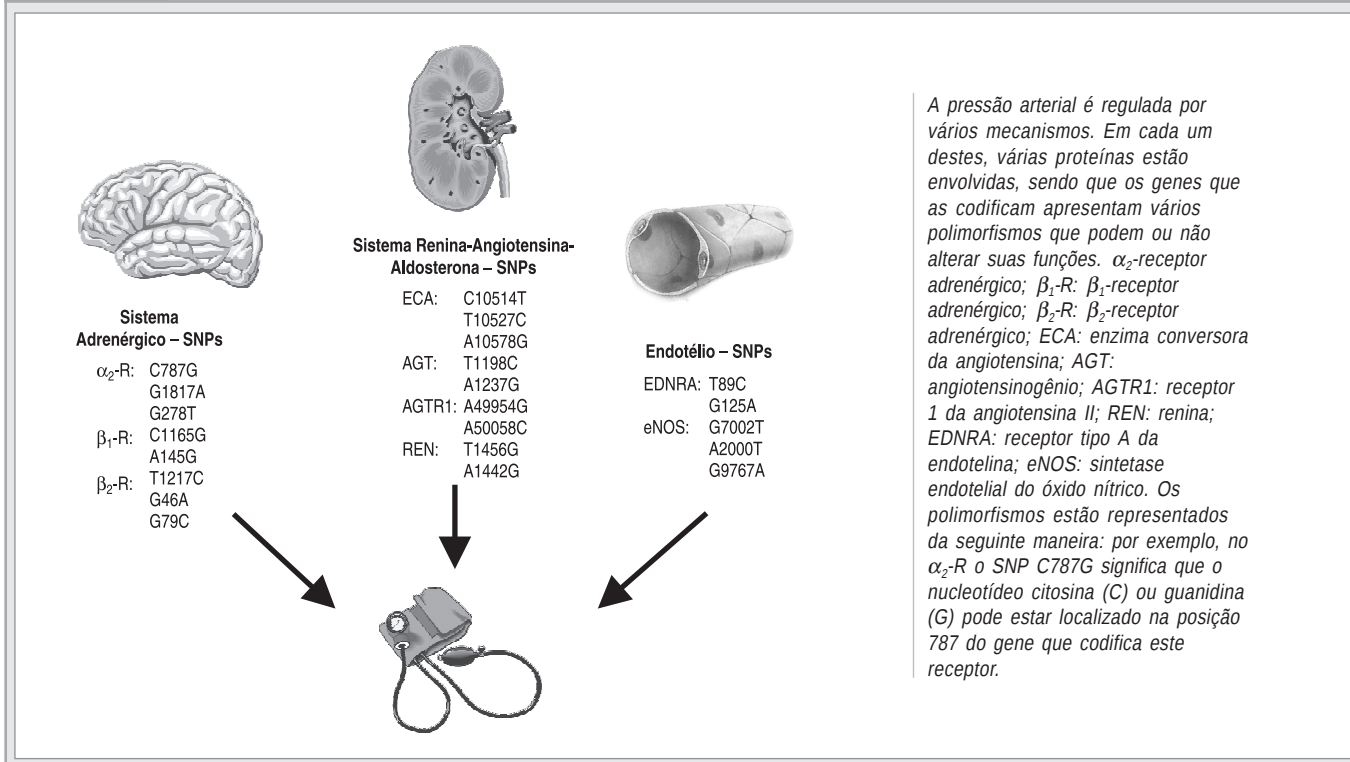


FIGURA 3



Só para se ter uma idéia, na figura 3 estão exemplificados alguns polimorfismos presentes em genes importantes na regulação dos níveis da pressão arterial. Entretanto, será que todos esses variantes poderiam aumentar a susceptibilidade à hipertensão ou influenciar na resposta a drogas? É provável que não. A maioria desses polimorfismos não é funcional, ou seja, é biologicamente neutra.

Com isso, nesta revisão, objetivamos evidenciar o efeito funcional de alguns polimorfismos localizados em genes candidatos que podem tanto contribuir para a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial, como serem futuramente utilizados como marcadores genéticos de susceptibilidade a essa doença.

Evidências funcionais de alguns polimorfismos localizados em genes que codificam proteínas importantes na regulação da pressão arterial

As variações genéticas podem provocar alterações em várias etapas biológicas, como na transcrição gênica, no “splicing” do RNA, na tradução do RNA em proteínas, entre outras (figura 4). Essas possíveis alterações são dependentes da localização desses variantes no gene e na proteína. Por exemplo, SNPs localizados na região promotora do gene podem alterar a ligação de um fator de transcrição que regula, inibe ou ativa a transcrição gênica. Por exemplo, o SNP clinicamente relevante T⁻⁷⁸⁶C, localizado na região promotora do

gene da eNOS (enzima que sintetiza o óxido nítrico nas células endoteliais), apresenta redução de 50% na transcrição gênica, quando o nucleotídeo citosina, e não timina, está presente na posição -786 do gene⁷. Além disso, a presença de SNPs em regiões do gene que acarretam na troca de um aminoácido por outro pode alterar função, concentração, afinidade pelo substrato e/ou atividade da proteína. Já polimorfismos presentes em íntrons podem alterar o modo como o RNA mensageiro será clivado, eliminando os íntrons e reunindo os exons.

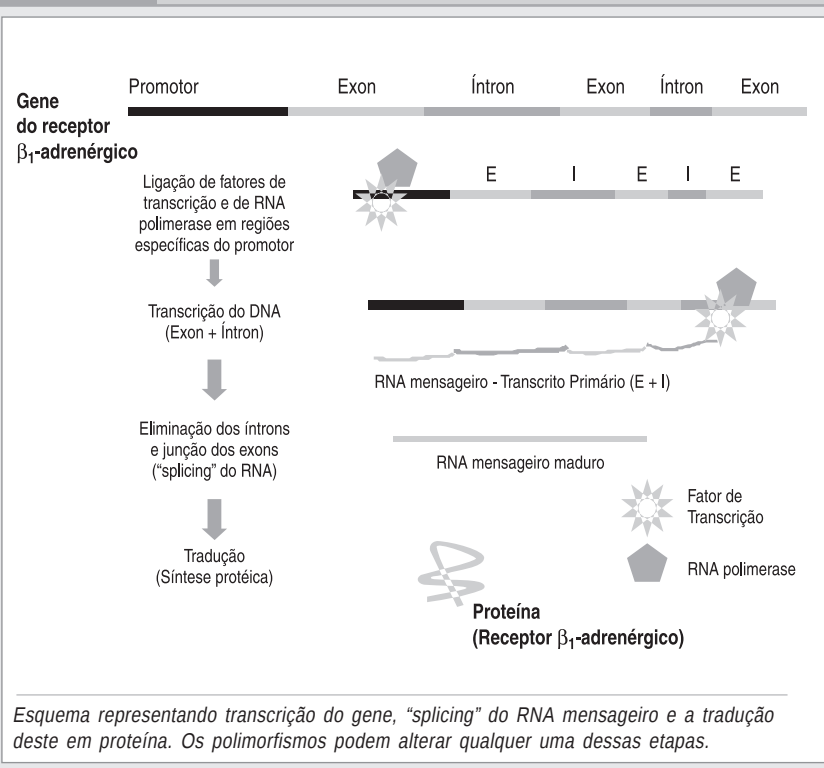
Diversos polimorfismos localizados em genes candidatos vêm sendo avaliados. Entretanto, nesta revisão, optamos por discutir alguns polimorfismos que, além de apresentarem alterações funcionais entre os variantes genéticos, também são importantes na modulação da resposta a anti-hipertensivos.

Polimorfismos em genes candidatos

Gene: Receptor β_1 -adrenérgico Polimorfismos: Gly389Arg

Os receptores β_1 -adrenérgicos são responsáveis pela sinalização de importantes mecanismos do sistema cardiovascular. Dentre outras localizações, esses receptores estão localizados na superfície celular dos cardiomiócitos, onde agem aumentando o inotropismo e cronotropismo cardíaco; nos adipócitos, onde medeiam a lipólise, e nas células justaglomerulares, onde regulam a secreção de renina. Esses re-

FIGURA 4



ceptores exercem seus efeitos via acoplamento à proteína G, a qual ativa a enzima adenilato ciclase, que sintetiza o AMP cíclico que modula várias enzimas responsáveis pelo efeito biológico.

Dada a importância fisiológica do receptor β_1 -adrenérgico, é fácil entender como polimorfismos localizados no gene que o codifica podem alterar suas funções, podendo contribuir na susceptibilidade a doenças cardiovasculares e na predição de resposta aos β -bloqueadores. Um dos polimorfismos mais estudados nesse gene está localizado no nucleotídeo 1165 do gene. Nessa posição a substituição de uma citosina por guanina resulta na troca do aminoácido glicina pela arginina na posição 389 da proteína (Gly389Arg). O variante Arg desse polimorfismo vem sendo associado a um risco maior para o desenvolvimento da hipertensão. Alguns estudos clínicos têm demonstrado que, em indivíduos homozigóticos para o variante Arg (Arg/Arg), os níveis de pressão diastólica e a frequência cardíaca são maiores em comparação com os indivíduos portando o alelo Gly⁸. Portanto, esses resultados clínicos sugerem que é possível que a presença do aminoácido Arg provoque aumento da resposta aos seus agonistas endógenos (adrenalina e noradrenalina), acarretando elevação da pressão sanguínea e da frequência cardíaca. Um estudo realizado em cultura de célula, expressando o receptor β_1 -adrenérgico com o variante Arg ou o Gly, demonstrou que o receptor contendo o variante Arg apresenta maior interação com a proteína G (acoplada a ele), que se manifesta funcionalmente como maior ativação da adenilato ciclase (efetor) e, conseqüentemente, dos efeitos biológicos⁹.

Gene: Enzima conversora da angiotensina

Polimorfismo: Inserção/Deleção

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é responsável pela conversão do decapeptídeo angiotensina I em angiotensina II. Esse peptídeo é um potente vasoconstritor que eleva a pressão arterial. A inserção (I) ou deleção (D) de uma seqüência de 287 pares de base localizada no íntron 16 do gene da ECA constitui um dos polimorfismos genéticos mais investigados em estudos de associação. A maioria dos trabalhos encontra associação entre o genótipo DD e infarto do miocárdio. Entretanto, com relação à hipertensão arterial, os resultados ainda são controversos.

Com relação aos efeitos biológicos desse polimorfismo, vários estudos demonstram que indivíduos com o genótipo DD apresentam níveis plasmáticos e atividade da ECA maiores do que aqueles observados em portadores do alelo I, sugerindo maior susceptibilidade à hipertensão entre os primeiros¹⁰. No entanto, ainda não se conhece o mecanismo exato pelo qual esse polimorfismo pode alterar esses

níveis. Atualmente reconhece-se que os segmentos intrônicos dos genes, até então considerados de pouca relevância, podem regular de alguma maneira a transcrição de alguns genes. Portanto, é possível que esse polimorfismo (I/D), por estar localizado em um íntron, provoque alguma alteração durante a transcrição do gene ou durante o "splicing" do RNA que modifica os níveis plasmáticos desta enzima.

Gene: Angiotensinogênio

Polimorfismo: Met235Thr

Várias evidências sugerem que o angiotensinogênio é o principal fator que regula a produção de angiotensina II. Esse peptídeo é um potente vasoconstritor e estimula a liberação de aldosterona (retenção de sódio). Portanto, é possível que polimorfismos localizados no gene do angiotensinogênio que alterem sua concentração plasmática possam aumentar os níveis de angiotensina II e, dessa maneira, a pressão arterial.

Um polimorfismo localizado na posição 704 do gene do angiotensinogênio, com substituição de uma timina por uma citosina, acarreta troca do aminoácido metionina (Met) por treonina (Thr) na posição 235 do angiotensinogênio, e é um dos polimorfismos genéticos mais estudados. Vários estudos demonstram que os indivíduos com genótipo Met/Met apresentam níveis plasmáticos de angiotensinogênio maiores do que indivíduos com genótipo Thr/Thr¹¹. Além disso, em alguns estudos, o variante Met vem sendo associado à hipertensão arterial¹².



Gene: α -Aducina

Polimorfismo: Gly460Trp

A aducina é uma importante proteína que participa da organização do citoesqueleto celular. Essa organização é essencial, pois permite a ancoragem de várias proteínas à membrana plasmática, destacando-se entre elas a Na/K ATPase (bomba de Na/K). Essa bomba está presente nos túbulos renais, e sua ação leva à reabsorção de sódio nesses locais, aumentando o volume sanguíneo e, conseqüentemente, o volume sistólico e a pressão arterial. Existem vários indícios sugerindo que alguns casos de hipertensão arterial podem ser causados por um aumento dessa reabsorção. Recentemente, um polimorfismo (Gly460Trp) localizado no gene que codifica a subunidade α da aducina vem sendo associado a um aumento do risco de hipertensão arterial. Vários estudos indicam que indivíduos portando o variante Trp460 apresentam maior reabsorção tubular de sódio, o que poderia explicar essa maior susceptibilidade à hipertensão. Devido ao efeito que esses polimorfismos têm sobre a reabsorção de sódio nos túbulos renais, é possível que os anti-hipertensivos da classe dos diuréticos possam ter ação diferenciada em indivíduos portando um variante ou outro¹³.

Gene: Subunidade β_3 da proteína G

Polimorfismo: C825T

Um grande número de hormônios, neurotransmissores e mediadores locais exerce seus efeitos via ligação a receptores acoplados à proteína G, a qual traduz em efeito biológico a ligação ligante-receptor. Essas proteínas são constituídas por três subunidades: α , β e γ , sendo que as subunidades β e γ formam um complexo que, na ausência do agonista, está associado à subunidade α . Quando o ligante está presente, ocorrem mudanças conformacionais que alteram a afinidade do complexo $\beta\gamma$ pela subunidade α . Esta, posteriormente, migra pela membrana plasmática, ativa a enzima adenilato ciclase ou a fosfolipase C e inicia a síntese de mensageiros

secundários responsáveis pela ativação de várias enzimas e conseqüentemente de efeitos biológicos. Dessa maneira, polimorfismos presentes nos genes que codificam essas subunidades poderiam alterar o efeito biológico mediado pelas proteínas Gs.

Recentemente, foi descrito um polimorfismo (C825T) no exon 10 do gene que codifica a subunidade β_3 da proteína G. Esta subunidade 3 é codificada por um dos vários genes que transcrevem outras subunidades β . Estudos *in vitro* demonstram que a presença do alelo 825T provoca um rearranjo gênico alternativo que origina um variante menor da subunidade β . Portanto, a subunidade β contendo o variante T possui um número menor de aminoácidos em comparação com a proteína portando o variante C. Apesar dessa redução, estudos clínicos e *in vitro* demonstram uma atividade biológica deste variante¹⁴, caracterizada pelo aumento na transdução de sinal mediado pela proteína G. Dessa maneira, esses indícios sugerem que indivíduos portadores do variante T825 poderiam apresentar respostas maiores a um mesmo agonista, quando comparados com portadores do variante C825. Essa hipótese foi fundamentada num estudo clínico que demonstrou maior vasoconstrição induzida por endotelina, noradrenalina e angiotensina II, todas agindo via proteína G, em indivíduos portadores do variante T. Além desses efeitos biológicos, estudos epidemiológicos demonstram uma associação entre o alelo T825 e a hipertensão arterial¹⁵, indicando que esse variante poderia contribuir na susceptibilidade a essa doença nesses indivíduos.

Do exposto acima, evidenciamos como algumas variações genéticas podem alterar mecanismos que controlam os níveis da pressão arterial, podendo contribuir para a susceptibilidade à hipertensão arterial. Diversos estudos similares aos citados acima estão sendo realizados com o intuito de encontrar e validar marcadores genéticos de susceptibilidade à hipertensão. Tais marcadores poderão se tornar marcadores genéticos de valor diagnóstico e prognóstico no manejo clínico da hipertensão arterial.

Referências bibliográficas

1. NABER, C.K.; SIFFERT, W. Genetics of human arterial hypertension. *Minerva Med.*, v. 95, p. 347–356, 2004.
2. MUNROE, P.B.; CAULFIELD, M.J. Genetics of hypertension. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, v. 10, p. 325–329, 2000.
3. CORVOL, P.; PERSU, A.; GIMENEZ-ROQUEPLO, A.P.; JEUNEMAITRE, X. Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension*, v. 33, p. 1324–1331, 1999.
4. TURNER, S.T.; SCHWARTZ, G.L.; CHAPMAN, A.B.; HALL, W.D.; BOERWINKLE, E. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J. Hypertens.*, v. 19, p. 1–11, 2001.
5. KRIEGER, J.; DRAGER, L.F.; PEREIRA, A.C.; KRIEGER, E.M. Genética e hipertensão arterial. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, v. 14, p. 499–507, 2004.
6. COLLINS, F.S.; MCKUSICK, V.A. Implications of the Human Genome Project for medical science. *Jama*, v. 285, p. 540–544, 2001.
7. NAKAYAMA, M.; YASUE, H.; YOSHIMURA, M.; SHIMASAKI, Y.; KUGIYAMA, K.; OGAWA, H.; MOTOYAMA, T.; SAITO, Y.; OGAWA, Y.; MIYAMOTO, Y.; NAKAO, K. T⁷⁸⁶→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*, v. 99, p. 2864–2870, 1999.
8. SANDILANDS, A.J.; O'SHAUGHNESSY, K.M. The functional significance of genetic variation within the beta-adrenoceptor. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 60, p. 235–243, 2005.
9. MASON, D.A.; MOORE, J.D.; GREEN, S.A.; LIGGETT, S.B. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.*, v. 274, p. 12670–12674, 1999.
10. 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.
11. STAESSEN, J.A.; KUZNETSOVA, T.; WANG, J.G.; EMELIANOV, D.; VLIETINCK, R.; FAGARD, R. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J. Hypertens.*, v. 17, p. 9–17, 1999.
12. YAGIL, Y.; YAGIL, C. Candidate genes, association studies and haplotype analysis in the search for the genetic basis of hypertension. *J. Hypertens.*, v. 22, p. 1255–1258, 2004.
13. BIANCHI G. Genetic variations of tubular sodium reabsorption leading to "primary" hypertension: from gene polymorphism to clinical symptoms. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, v. 289, p. R1536–R1549, 2005.
14. ROSSKOPF, D.; MANTHEY, I.; HABICH, C.; KIELBIC, M.; EISENHARDT, C.; NIKULA, C.; URBAN, M.; KOHNEN, S.; GRAF, E.; RAVENS, U.; SIFFERT, W. Identification and characterization of G beta 3s2, a novel splice variant of the G-protein beta 3 subunit. *Biochem. J.*, v. 37, p. 223–232, 2003.
15. SIFFERT W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annu. Rev. Med.*, v. 56, p. 17–28, 2005.



MÓDULO TEMÁTICO

Farmacogenômica em hipertensão

Aspectos fisiopatológicos

Pharmacogenomics of anti-hypertensive drugs: pathophysiological aspects

Autores:

**Valéria Cristina Sandrim,
José Eduardo Tanus-Santos***

Departamento de Farmacologia –
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –
Universidade de São Paulo

Palavras-chave: hipertensão, variação genética, polimorfismo, farmacogenéticos, anti-hipertensivos, terapia medicamentosa.

Key words: hypertension, genetic variant, polymorphism, pharmacogenetics, anti-hypertensives, drug therapy.

Resumo

Alguns pacientes tratados com anti-hipertensivos não atingem níveis ideais de pressão arterial ou não respondem a essa terapia. A farmacogenética ou farmacogenômica tem como objetivo prever qual seria a “droga certa” para um dado paciente, visando minimizar a ineficiência de um dado medicamento. Isso parece estar se tornando possível com base na análise de marcadores genéticos (polimorfismos) específicos presentes em cada paciente. Nesta revisão, apresentamos conceitos básicos de farmacogenética (genômica), exemplificando alguns trabalhos que demonstram a modulação do efeito de anti-hipertensivos por variantes genéticas. Finalmente, comentamos as perspectivas desse “novo” ramo da ciência.

*Endereço para correspondência:

Departamento de Farmacologia – Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
Av. Bandeirantes, 3.900 – 14049-900 – Ribeirão Preto – SP
Tel.: (16) 3602-3163 – Fax: (16) 3633-2301
E-mail: tanus@fmrp.usp.br

Financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Recebido em 15/09/2005. Aceito em 13/12/2005.

Abstract

It is difficult to predict whether a particular anti-hypertensive drug will be effective in an individual patient. The objective of pharmacogenetics or pharmacogenomics is to predict which will be the best drug to one particular patient, thus reducing lack of clinical response. Several studies have demonstrated that this prediction is possible through the analysis of specific genetic markers that modulate clinical response to drugs. The objectives of the present review are to introduce basic concepts related to pharmacogenetics (genomics) through a series of specially chosen studies which demonstrate how genetic variants modulate clinical response to drugs. Finally, we give some new perspectives for this “new” field of scientific investigation.

Introdução

Como recomendado pela Sociedade Brasileira de Hipertensão, a escolha inicial do medicamento anti-hipertensivo utilizado no tratamento da hipertensão arterial deve ser baseada nos seguintes elementos: mecanismo patogênico dominante (na maioria das vezes desconhecido), características individuais (idade, sexo, índice de massa corpórea, cor de pele), doenças associadas, condições socioeconômicas do paciente e capacidade do agente escolhido de influenciar sobre a morbidade e mortalidade cardiovasculares. Caso a pressão sanguínea não atinja os níveis recomendados, três condutas podem ser tomadas:

- aumento da dose do medicamento;
- substituição do fármaco e/ou
- associação de medicamentos.

Dessa maneira, pode-se perceber que o tratamento da hipertensão arterial é geralmente baseado em “tentativa e erro”, e a escolha do anti-hipertensivo é fundamentada, geralmente, na experiência pessoal do médico e em resultados obtidos a partir de estudos clínicos. Tais estudos levam a conclusões relativas à população em geral, nem sempre aplicáveis a perfis individuais. Agravando o quadro, a resposta aos anti-hipertensivos é bem variável e, às vezes, ausente, dependendo de vários fatores, como adesão ao tratamento, biodisponibilidade, interações droga-droga, características físicas e genéticas dos pacientes e fatores ambientais. Geralmente essa conduta aumenta os custos para o paciente e para a sociedade, além de prolongar o tempo necessário para a normalização da

pressão sangüínea, caso o paciente não apresente resposta clínica satisfatória. Portanto, seria extremamente útil prever quais pacientes respondem a um tratamento com um dado anti-hipertensivo.

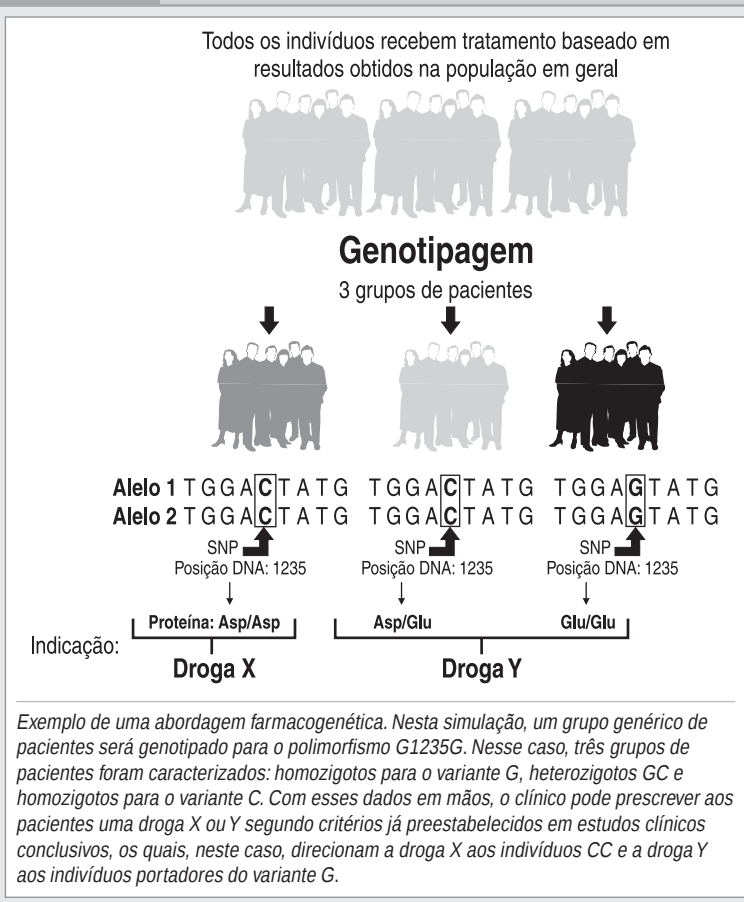
Nesse contexto, como poderíamos prever o efeito de um anti-hipertensivo sobre a pressão sangüínea de um paciente? Tentativas baseadas em parâmetros como níveis plasmáticos de renina, sensibilidade ao sal, índice de massa corpórea, idade, sexo, etnicidade e tamanho corporal não são conclusivas e são pouco utilizadas na prática. Recentemente, uma alternativa de predição mais individualizada, baseada em variações genéticas (polimorfismos) individuais, vem sendo avaliada. Apesar da antiga convicção de que fatores genéticos podem influenciar a eficácia e os efeitos colaterais de anti-hipertensivos, somente agora essa abordagem tornou-se mais realista devido ao advento das ferramentas de biologia molecular e sua vasta aplicação no seqüenciamento do genoma humano. Nesse contexto, foram identificadas diversas variações interindividuais na seqüência de nucleotídeos que formam o DNA. Dentre as variações observadas no genoma, o tipo mais comum é o polimorfismo genético de base única (“single nucleotide polymorphism – SNP”)¹.

O ramo da ciência dedicado a explorar e determinar a contribuição gênica em resposta às drogas é chamado de **farmacogenética** ou **farmacogenômica**. O que as difere é que a primeira refere-se à avaliação do impacto de um único gene sobre a resposta a drogas, enquanto a segunda inclui o estudo de múltiplos genes ou do genoma completo. Essa promissora área do conhecimento está em plena efervescência, basicamente por ser considerada uma das primeiras e principais aplicações da enorme quantidade de informações geradas durante o Projeto Genoma Humano. Espera-se que a “revolução” científica e tecnológica que estamos presenciando possa se traduzir em benefícios terapêuticos outrora inimagináveis. Nesse sentido, o entendimento das variações genéticas que influenciam as respostas às drogas promete melhorar significativamente a habilidade de escolher a “droga certa” para o “paciente certo”^{2,3,4}.

Na presente revisão, objetivamos introduzir conceitos básicos de farmacogenética/farmacogenômica, além de apresentar alguns estudos avaliando o impacto de polimorfismos gênicos em relação ao efeito das cinco principais classes de anti-hipertensivos sobre a pressão sangüínea⁵.

A figura 1 esquematiza um exemplo de abordagem farmacogenética. Neste exemplo, uma população de hipertensos foi genotipada para o SNP G1235C. Este polimorfismo, descrito como G1235C, indica que a base de número 1235 pode conter um nucleotídeo G ou C. Além disso, podemos observar que essa substituição de bases provoca mudança de aminoácido (Glu → Asp) na proteína codificada por esse gene. Após genotipagem, esses indivíduos foram caracterizados quanto à resposta clínica, bem como segundo três grupos genotípicos: homozigotos GG (Glu/Glu), heterozigotos GC (Glu/Asp) ou

FIGURA 1



homozigotos CC (Asp/Asp). Partindo de resultados clínicos bem estabelecidos, o clínico pode indicar a droga certa para o paciente certo.

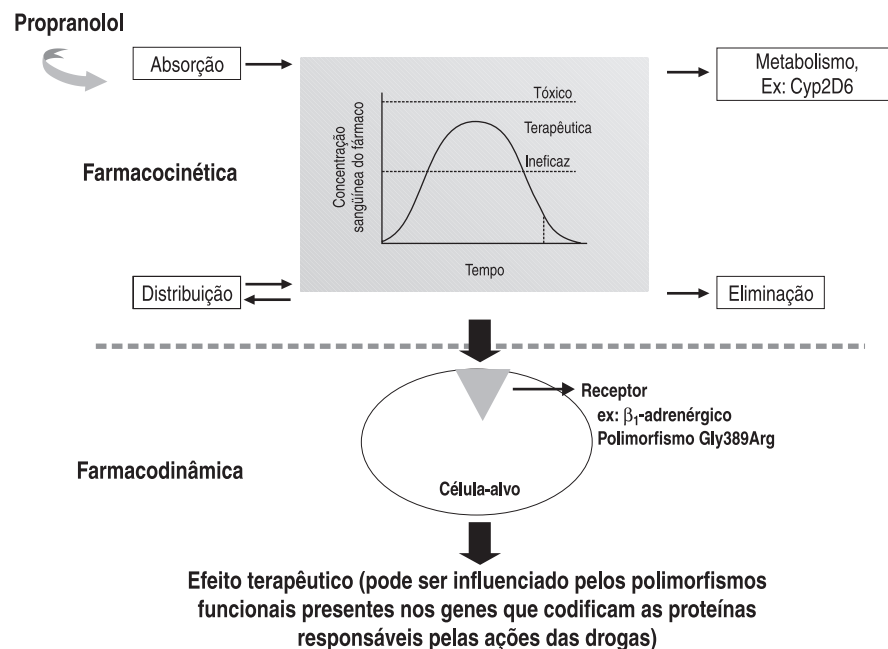
Neste sentido, dois questionamentos são relevantes:

1ª) Como essas variações gênicas podem influenciar na resposta a um medicamento?

Uma vez que a ação de um fármaco é dependente de vários processos, como absorção, metabolização e interação com o receptor, polimorfismos presentes em regiões do gene que alterem a transcrição gênica ou modifiquem a proteína traduzida podem alterar o efeito do anti-hipertensivo (figura 2). De uma maneira geral podemos dizer que a farmacogenômica encontra aplicações em dois campos da farmacologia⁶:

I) Farmacocinética: modulação da ação do fármaco por variações em genes responsáveis pela absorção, pelo metabolismo e pela eliminação da droga. Por exemplo: variantes alélicas localizados no gene que codifica para a enzima citocromo (CYP) 2D6 alteram a metabolização do propranolol; a atividade desta enzima é modulada por polimorfismos genéticos. Assim, os indivíduos podem ser caracterizados, por exemplo, como sendo metabolizadores rápidos, e a consequência clínica seria uma possível eliminação

FIGURA 2



A ação de uma droga (por exemplo: o propranolol) é dependente de aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que podem ser influenciados por polimorfismos gênicos localizados em genes que codificam as proteínas ativas nesses processos.

acelerada da droga e maior dificuldade de controle da pressão arterial com doses habituais, pois haveria uma redução da meia-vida do medicamento.

II) Farmacodinâmica: variações gênicas presentes em genes que codificam receptores-alvo de droga, vias de sinalizações intracelulares e/ou canais iônicos; por exemplo, tendo como padrão os β -receptores, indivíduos homozigóticos para o variante arginina no aminoácido 389 do receptor β_1 -adrenérgico apresentam decréscimo maior da pressão sanguínea sistólica e média em resposta ao atenolol quando comparados com os indivíduos homozigóticos para o variante glicina.

Do exposto acima, percebemos que as respostas às drogas são fenômenos tão complexos quanto as doenças complexas, pois dependem da interação de vários genes e de fatores ambientais. Assim, é muito provável que o entendimento das respostas às drogas dependa da compreensão de como polimorfismos genéticos que afetam a farmacocinética interagem com polimorfismos que afetam a farmacodinâmica^{7,8}.

2ª) Será que todos esses SNPs influenciam na resposta a anti-hipertensivos, ou seja, quais seriam os genes candidatos para os estudos de farmacogenética de anti-hipertensivos?

Uma vez que uma variedade de genes está envolvida na via de metabolização e ação de um medicamento, é possível que vários polimorfismos possam interferir na ação de uma droga. É provável que cada gene apresente muitos polimorfismos, sendo que somente alguns acarretarão alterações em sua funcionalidade. Com o sequenciamento e mapeamento do ge-

noma humano, maior atenção vem sendo dada a variações comuns na população e que modificam modestamente a resposta aos anti-hipertensivos. Assim, encontrar polimorfismos clinicamente relevantes para as respostas às drogas constitui uma missão complexa e desafiadora. Além disso, como a homeostase da pressão sanguínea é mantida por vários sistemas muitas vezes redundantes, encontrar polimorfismos com grandes efeitos se torna ainda mais difícil. Uma estratégia talvez mais interessante seria o estudo de combinações de vários polimorfismos. Por exemplo, poderíamos estudar o conjunto de polimorfismos em genes codificando integralmente a via do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estudos de polimorfismos em genes candidatos individuais indicam que a contribuição de um gene para a variação interindividual em resposta a anti-hipertensivos é, otimistamente, de cerca de 3%–5%. Por outro lado, o estudo combinado de 4–5 SNPs poderia explicar 44%–56% da variação da pressão sanguínea a um dado medicamento⁹.

A seguir serão apresentados alguns exemplos de estudos que avaliam a influência de variantes genéticas sobre a resposta a anti-hipertensivos das cinco principais classes^{10,11}. Os polimorfismos aqui enfocados já foram abordados nos “aspectos fisiológicos” deste módulo temático. Optamos por abordar apenas polimorfismos que aparentemente apresentam algum efeito biológico, apesar de existirem vários estudos que avaliam variantes sem nenhuma comprovação de alteração biológica:

1) Diuréticos: Restrição ao sódio constitui uma das principais intervenções não-farmacológicas para o tratamento da hipertensão. Além disso, os diuréticos tia-



zídicos são considerados a droga de primeira escolha para a maioria dos hipertensos. Entretanto, nem todos os pacientes são sensíveis ao sódio, e a resposta à restrição de sódio e aos diuréticos pode ser variada. Como as ações farmacológicas dos diuréticos são amplas, vários polimorfismos podem influenciar suas respostas. Até o momento, dentre todos os polimorfismos avaliados, o mais promissor parece ser um SNP localizado no gene que codifica a proteína aducina, que apresenta papel importante na regulação da reabsorção de sódio nos túbulos renais. A presença desse SNP causa alteração do aminoácido glicina por triptofano (Gly460Trp) na proteína. Uma vez que portadores do variante Trp apresentam maior reabsorção tubular de sódio, espera-se que esses indivíduos respondam melhor ao tratamento com HCTZ quando comparados com os indivíduos Gly/Gly^{12,13}. De fato, essa hipótese foi confirmada em vários estudos que demonstram, em média, redução da pressão arterial média mais intensa após tratamento com HCTZ em portadores do alelo Trp (tabela 1) do que em não-portadores;

2) β -bloqueadores: a ação dos β -bloqueadores se dá pela diminuição do inotropismo e cronotropismo cardíaco e pela redução da liberação de renina pelas células justaglomerulares. Devido à variabilidade individual encontrada com o uso desses medicamentos, relacionada principalmente a idade e raça, o interesse em encontrar bases genéticas para essa variabilidade é muito grande. Uma vez que o polimorfismo Arg389 (Gly389Arg), localizado no gene que codifica esse receptor, está associado a aumento da atividade da adenilato ciclase e da produção de AMPc, podemos sugerir que hipertensos portando esse alelo respondem melhor a terapia com β -bloqueadores, quando comparados com os portadores de Gly. Na tabela 1 estão exemplificados apenas dois de muitos estudos abordando a modulação da resposta a β -bloqueadores por variantes genéticas. Em um dos estudos a administração de metoprolol provocou reduções diferentes na pressão diastólica entre indivíduos com o genótipo Arg/Arg (-12 mmHg) e indivíduos portadores do variante Gly (-5 mmHg Gly/Arg). Entretanto, esses mesmos efeitos não foram encontrados em outros estudos.

3) Inibidores da enzima conversora da angiotensina: inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) compreendem uma classe de anti-hipertensivos que apresentam excelente eficácia no tratamento da insuficiência cardíaca e hipertensão. No entanto, como observado na prática clínica, a resposta a esses medicamentos é bem variável entre os indivíduos. Uma vez que indivíduos homozigóticos para o alelo D (deleção) apresentam altos níveis da enzima conversora, seria esperado que eles respondessem mais eficientemente aos iECA do que os portadores do

variante I (inserção). No entanto, como podemos observar na tabela 1, o efeito dessa classe de anti-hipertensivos parece não ser modulado por esse polimorfismo genético, apesar de alguns estudos apresentarem maior redução da pressão sanguínea em indivíduos DD.

4) Bloqueadores do receptor 1 da angiotensina: esta classe de anti-hipertensivos oferece um mecanismo alternativo para a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona por atuar bloqueando a ação da angiotensina II. Dessa maneira, o efeito dessa classe de anti-hipertensivos poderia ser modulado por polimorfismos localizados no angiotensinogênio, na ECA e no próprio receptor AT₁. Como apresentado na tabela 1, os polimorfismos Met²³⁵Thr (angiotensinogênio) e I/D (ECA) parecem influenciar na resposta a irbesartana, apesar de alguns estudos demonstrarem que isso não acontece.

5) Bloqueadores de canais de cálcio: com relação aos bloqueadores dos canais de cálcio, até o momento poucos estudos avaliaram a influência de variantes genéticas sobre o efeito desses medicamentos. Apesar de a maioria dos bloqueadores de canais de cálcio ser metabolizada pelo sistema citocromo P450 (principalmente CYP3A4), não está claro se a variabilidade encontrada nesta enzima poderia explicar a variabilidade encontrada com o uso destes bloqueadores. Um estudo avaliando aspectos farmacodinâmicos da ação desses fármacos não observou modulações do efeito da nifedipina como efeito de polimorfismos encontrados no sistema renina angiotensina.

Apesar da diferença na resposta a um dado anti-hipertensivo ser pequena (em mmHg) entre portadores ou não de variantes genéticas avaliados nesses estudos, a maioria deles avaliou os efeitos de um único polimorfismo. A análise de vários SNPs pode contribuir mais significativamente na predição das respostas.

Algumas inconsistências têm sido encontradas nos estudos farmacogenéticos realizados até o momento. Dada a complexidade da regulação da pressão sanguínea e dos múltiplos sistemas envolvidos, era de se esperar que seria difícil identificar genes que modulam os efeitos de drogas anti-hipertensivas. No entanto, podemos discutir alguns aspectos que poderiam contribuir para as inconsistências encontradas. O entendimento e a resolução desses aspectos poderá levar a conclusões clinicamente úteis, auxiliando as decisões médicas.

Dentre as principais prováveis causas das inconsistências, temos¹⁴:

1) poder do estudo: pequenos tamanhos de amostras podem acarretar resultados falsamente positivos ou falsamente negativos. Além disso, esse mesmo fator pode impedir que efeitos modestos dos polimorfismos sejam evidenciados;

TABELA 1

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GÊNICOS EM RELAÇÃO AOS EFEITOS DE ANTI-HIPERTENSIVOS
SOBRE A PRESSÃO SANGÜÍNEA DE HIPERTENSOS^{11,14}**

GENE	LOCUS	ALTERAÇÃO	N, E	DROGA	DURAÇÃO (Sem.)	RESULTADOS
α -aducina	G ⁶¹⁴ T	Gly ⁴⁶⁰ Trp	58, C	HCTZ	8	Gly/Gly – Gly/Trp; Δ MPA: -15, -7 (p = 0,002)
			86, C	HCTZ	8	Gly/Gly – Gly/Trp; Δ MPA: -6; -12 (p = 0,003)
			143, C	HCTZ	8	Gly/Gly – Trp portador; Δ MPA: -8, -15 (p < 0,001)
GNB3	C ⁸²⁵ T		387, M	HCTZ	4	C/C – C/T – T/T; Δ PSS: -10, -14, -16 (p < 0,001); Δ PSD: -6, -8, -10 (p < 0,001)
			49, C	Atenolol	4	C/C – C/T+T/T; Δ PSS: -25, -17 (p = 0,003); Δ PSD: -19, -16 (p = 0,027), Δ PAM: -21, -16 (p = 0,008)
ECA	Íntron 16	Inserção (I)/ Deleção (D)	86, C	HCTZ	8	I/I – I/D; Δ MPA: -10, -6 (p = 0,02)
			91, C	Lisinopril	4	NS
			104, C	Fosinopril	24	I/I – I/D – D/D Δ PSS: -4, -3, -6 (p $\leq$ 0,05) Δ PSD: -6, -6, -9 (p $\leq$ 0,05)
			57, J	Imidapril	6	I/I – I/D + D/D Δ PSS: NS Δ PSD: -12, -8 (p = 0,067)
			43, C	Irbesartana	12	I/I – I/D + D/D Δ PSS: -24, -12 (p = 0,087) Δ PSD: -18, -7 (p = 0,009)
			114, C	Candesartana	4	I/I – I/D – I/I; resposta pós-tratamento PSD < 85 mmHg: 16%, 33% e 45% (p = 0,113)
AGT	T ¹¹⁹⁸ C	Met ²³⁵ Thr	49, C	Atenolol	4	Met/Met, Met/Thr, Thr/Thr; Δ PSS: -14, -15, -2 (p = 0,03); Δ PSD: -13; -13, -8 (p = 0,18)
			91, C	Lisinopril	4	NS
			48, C	Irbesartana	12	Met/Met – Met/Thr – Thr/Thr; Δ PSS: -12; -20; -8 (p = 0,12); Δ PSD: -6; -12; -4 (p = 0,04)
			43, C	Irbesartana	12	NS
β_1 AR	G ¹¹⁶⁵ C	Gly ³⁸⁹ Arg	40, M	Metoprolol	4	Arg/Arg – Gly/Arg; Δ PSD: -12, -5 (p = 0,012)
			147, M	Atenolol	4	NS

E – etnia; C – caucasianos; M – várias populações, J – japoneses; duração em semanas; HCTZ – hidroclorotiazida; GNB3 – subunidade β_3 da proteína G; ECA – enzima conversora da angiotensina; AGT – angiotensinogênio; β_1 AR – receptor β_1 -adrenérgico; PSS – pressão sanguínea sistólica; PSD – pressão sanguínea diastólica; MPA – média da pressão arterial.



- 2) **diversidade genética entre populações:** diversidade entre populações pode enfraquecer estudos de associação, uma vez que diferenças na distribuição dos alelos podem dever-se a diferenças na etnicidade (raça) e não estar ligadas à doença em si. Devido à miscigenação encontrada no Brasil, a escolha dos participantes do estudo é extremamente importante;
- 3) **haplótipo:** SNPs não ocorrem em combinações ao acaso, mas sim em grupos dentro de regiões (blocos) de DNA delimitados por seqüências que sofrem recombinação meiótica. Uma determinada combinação específica de variantes genéticas é denominada haplótipo. Atualmente reconhece-se que essa abordagem é muito mais informativa do que a análise de polimorfismos individuais. Por exemplo: resultados obtidos em nosso laboratório indicam que um haplótipo do gene que codifica a eNOS (enzima que sintetiza o óxido nítrico nas células endoteliais) e não-ge-nótipos isolados destes, estão associados à hipertensão arterial¹⁵;
- 4) **funcionalidade dos polimorfismos:** a maioria dos SNPs não é associada com conseqüências funcionais, ou seja, é biologicamente neutra;
- 5) **aspectos metodológicos dos estudos:** diferentes critérios de exclusão e inclusão de pacientes podem enfraquecer o estudo, regime do tratamento, diferenças no fármaco escolhido, diferentes doses, período de tratamento e, finalmente, diferenças na definição dos parâmetros clínicos utilizados para avaliar a resposta.

Perspectivas da aplicação dos estudos farmacogenéticos na prática clínica

Apesar dos estudos farmacogenéticos estarem atualmente mais limitados ao âmbito acadêmico ou de algumas grandes indústrias farmacêuticas, espera-se que eles se aproximem da prática clínica num futuro próximo. Ainda que alguns pensem que estamos longe dos dias em que teremos um tratamento individualizado baseado em marcadores genéticos individuais para cada paciente, é muito provável que a viabilização das ferramentas de genotipagem facilite a determinação de vários marcadores genéticos para cada paciente antes mesmo de se iniciar um tratamento medicamentoso.

Talvez o maior desafio para o sucesso da abordagem farmacogenética seja a validação clínica consistente de marcadores genéticos realmente capazes de prever respostas eficientes ou toxicidade a drogas. Além disso, os custos desses estudos constituem um problema significativo, uma vez que é necessário genotipar vários polimorfismos, de vários genes, em um grande número de pacientes. Portanto, tecnologias com custos menores do que as atuais são um requisito para o progresso desses estudos.

Uma vez que vários dos polimorfismos genéticos conhecidos apresentam marcantes diferenças quanto à sua distribuição entre diferentes grupos raciais ou étnicos, uma possível implicação econômica e social da farmacogenética, que transcende os aspectos científicos, diz respeito ao uso desses resultados por parte das indústrias farmacêuticas, no sentido destas passarem a desenvolver drogas cujo uso seja específico para indivíduos portadores de marcadores genéticos específicos encontrados com maior freqüência em grupos de maior

Referências bibliográficas

1. BROOKES, A.J. The essence of SNPs. *Gene*, v. 234, p. 177–186, 1999.
2. ROSES, A.D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, v. 405, p. 857–865, 2000.
3. SIFFERT, W. Cardiovascular pharmacogenetics: on the way toward individually tailored drug therapy. *Kidney Int. Suppl.*, S168–171, 2003.
4. TURNER, S.T.; SCHWARTZ, G.L.; CHAPMAN, A.B.; HALL, W.D.; BOERWINKLE, E. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J. Hypertens.*, v. 19, p. 1–11, 2001.
5. KURLAND, L.; LIND, L.; MELHUS, H. Using genotyping to predict responses to anti-hypertensive treatment. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 26, p. 443–447, 2005.
6. ANDERSON, J.L.; CARLQUIST, J.F.; HORNE, B.D.; MUHLESTEIN, J.B. Cardiovascular pharmacogenomics: current status, future prospects. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, v. 8, p. 71–83, 2003.
7. ROSES, A.D. Pharmacogenetics place in modern medical science and practice. *Life Sci.*, v. 70, p. 1471–1480, 2002.
8. CADMAN, P.E.; O'CONNOR, D.T. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, v. 12, p. 61–70, 2003.
9. LILJEDAHN, U.; KARLSSON, J.; MELHUS, H.; KURLAND, L.; LINDERSSON, M.; KAHAN, T.; NYSTROM, F.; LIND, L.; SYVANEN, A.C. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics*, v. 13, p. 7–17, 2003.
10. KOOPMANS, R.P.; INSEL, P.A.; MICHEL, M.C. Pharmacogenetics of hypertension treatment: a structured review. *Pharmacogenetics*, v. 13, p. 705–713, 2003.
11. MELLEN, P.B.; HERRINGTON, D.M. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J. Hypertens.*, v. 23, p. 1311–1325, 2005.
12. CUSI, D.; BARLASSINA, C.; AZZANI, T.; CASARI, G.; CITTERIO, L.; DEVOTO, M.; GLORIOSO, N.; LANZANI, C.; MANUNTA, P.; RIGHETTI, M.; RIVERA, R.; STELLA, P.; TROFFA, C.; ZAGATO, L.; BIANCHI, G. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet*, v. 349, p. 1353–1357, 1997.
13. TURNER, S.T.; CHAPMAN, A.B.; SCHWARTZ, G.L.; BOERWINKLE, E. Effects of endothelial nitric oxide synthase, alpha-adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Am. J. Hypertens.*, v. 16, p. 834–839, 2003.
14. SCHELLEMAN, H.; STRICKER, B.H.; DE BOER, A.; KROON, A.A.; VERSCHUREN, M.W.; VAN DUIJIN, C.M.; KLUNGEL, O.H. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs*, v. 64, p. 1801–1816, 2004.
15. SANDRIM, V.C.; COELHO, E.B.; NOBRE, F.; ARADO, G.M.; LANCHOTE, V.L.; TANUS-SANTOS, J.E. Susceptible and protective eNOS haplotypes in hypertensive black and white subjects. *Atherosclerosis*, 2005. In press.





CASO CLÍNICO

Comentários:

Carolina de Souza C. Araújo

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

Yuri Lobão Silva

Médico Residente do Programa de Residência Médica em Cardiologia da Clínica e Hospital São Lucas (São Lucas Cardio) e do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

José Augusto Soares Barreto-Filho*

Coordenador do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Sergipe, Médico Supervisor do Serviço de Cardiologia da Clínica e Hospital São Lucas (São Lucas Cardio)

Palavras-chave: Hipertensão arterial resistente; labilidade de PA.

Key words: resistant hypertension; arterial pressure lability.

*Endereço para correspondência:

Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe
Rua Cláudio Batista S/N, Bairro Sanatório
49060-100 – Aracaju – SE
Tel: (79) 3218-1783
E-mail: joseaugusto@ufs.br
jose.augusto@sergipenet.com.br

Financiado pela FAP-Sergipe
Recebido em 15/09/2005.
Aceito em 13/12/2005.

Hipertensão arterial resistente

Resistant hypertension

Resumo

Apresentamos caso de hipertensão arterial resistente e lábil em paciente portadora de insuficiência coronariana. Esta paciente apresentava hipertensão lábil e de difícil controle mesmo com terapia múltipla. Investigamos causas de hipertensão arterial secundária como hipertensão arterial renovascular aterosclerótica e feocromocitoma. Por isso, o diagnóstico de feocromocitoma foi sugerido. Causas associadas com pseudofeocromocitoma são ansiedade, síndrome do pânico e insuficiência de barorreflexo. Esta paciente apresentava antecedentes de cirurgia de carótida, causa reconhecida de insuficiência de barorreflexo. Ademais, a paciente apresentava sintomas compatíveis com síndrome de pânico que é uma causa freqüente de consulta cardiológica, sendo hipertensão arterial lábil uma das manifestações mais comuns. Neste caso, a introdução de sertralina parece ter contribuído para melhor controle do status emocional e também da pressão arterial. Em suma, discutimos algoritmo diagnóstico para hipertensão resistente e lábil e destacamos a importância cardinal de investigação de causas secundárias. Em adição, sugerimos uma abordagem multifatorial que considere, além de anti-hipertensivos, o tratamento da dislipidemia e das alterações emocionais para alcançarmos o controle da pressão arterial nestes casos.

Abstract

We presented a case of resistant and labile hypertension in a patient with coronary heart disease. This patient presented an important lability and difficult control of arterial blood pressure even though a therapy with many drugs had been applied. We investigated the presence of secondary causes of hypertension such as atherosclerotic renovascular hypertension and pheochromocytoma that were not confirmed. Therefore, pseudopheochromocytoma was suggested. Causes associated with pseudopheochromocytoma are anxiety, panic syndrome and baroreflex insufficiency. This patient had a past history of carotid endarterectomy, a known cause of baroreflex insufficiency. This patient presented also, symptoms of panic disorder that it is a frequent cause of cardiology consultation and of labile hypertension. In this case, the introduction of sertraline seems to have contributed to a better emotional status and arterial pressure control. In sum, it was discussed in this case a search routine to resistant and labile hypertension and pointed out that it is paramount the investigation of secondary causes. In addition, we suggest a multifactorial approach that considers besides anti-hypertensives, treating also dyslipidemia and emotional distress in order to reach blood pressure control in these particular cases.

DMS, sexo feminino, 60 anos, encaminhada ao ambulatório de Cardiologia para avaliação de hipertensão arterial de difícil controle associada a episódios de oscilação da PA (hipertensão/hipotensão). Alguns desses episódios de hipertensão/hipotensão estavam associados a dor precordial e eram desencadeados por quadro de estresse emocional (tipo pânico). Negava queixas de dispnéia, pré-síncope ou síncope.

De antecedentes patológicos referia cirurgia de carótida E havia 16 meses e insuficiência coronariana sintomática, tendo sido submetida a tratamento intervencionista havia seis meses, com implante de 2 “stents” em CD. Além da hipertensão arterial, apresentava os seguintes fatores de risco cardiovascular: diabetes mellitus NID, dislipidemia, hábito de vida sedentário, estresse psicossocial e ex-tabagismo. O climatério ocorrera havia sete anos, mas negava reposição hormonal. Em relação a antecedentes familiares, referia DM, AVC e HAS.

Relatava ainda internação prévia para controle de hipertensão arterial associada a congestão pulmonar. Na ocasião do atendimento, a paciente estava usando atenolol, besilato de anlodipino, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, atorvastatina e nitrato.

Exame físico

Geral: BEG, corada, eupnéica, afebril, hidratada, orientada. Pescoço: sem bócio, com cicatriz em face lateral E do pescoço (cirurgia da carótida esquerda), ausência de estase jugular, sem sopros. Ap. respiratório: MV + AHT, sem RA. Ap. CV: bulhas rítmicas, normofonéticas, em 2T, sem sopros. PA sentada = 230/110 mmHg; FC: 76 bpm. Abdomen: sem visceromegalias, ausência de sopro abdominal. MMII: pulsos pediosos e tibial posterior E diminuídos, sem edema e/ou sinais de trombose venosa profunda.



Exames complementares

Fevereiro/2005: *Scan duplex de artérias carótidas:* endarterectomia à E, aterosclerose severa à D, com estenose = 60% (fluxo turbulento e velocidades aumentadas).

Laboratorial: Colesterol total: 259 mg/dL. Triglicérides: 208 mg/dL. HDL-C: 56 mg/dL. LDL-C: 161 mg/dL. VLDL-C: 161 mg/dL. Glicemia de jejum: 104 mg/dL.

Março/2005: *ECG:* RS; FC: 78 bpm, alteração da repolarização ventricular em região lateral, com evolução anormal de R de V1 a V4.

Ecocardiograma transtorácico: Déficit de relaxamento de VE, com função sistólica normal, calcificação em folhetos da valva aórtica.

Abril/2005: *Cineangiogramiografia:* CD dominante, com ateromatose difusa, com lesão severa após o último marginal direito e lesões de 50%–70% proximais. DA com lesão proximal de 30%–40% e Cx com ateromatose leve. Ventrículo esquerdo com contratilidade preservada.

Mai/2005: *MAPA:* PA na vigília = 146/81 mmHg. PA sono = 137/71 mmHg. PA período total = 146/81 mmHg. Carga pressórica da PAS: vigília = 88%, sono = 84%. Variabilidade: PAS vigília = 12,5 mmHg, PAD vigília = 13,2 mmHg.

Não foram encontrados episódios de hipotensão.

Cineangiogramiografia: angioplastia com colocação de 2 “stents” em lesões proximal e distal da CD, com sucesso.

Setembro/2005: *Laboratorial:* Colesterol total: 243 mg/dL. HDL-C: 36 mg/dL. LDL-C: 144 mg/dL. VLDL-C: 63 mg/dL. Triglicérides: 315 mg/dL. Glicemia de jejum: 141 mg/dL. Glicemia pós-prandial: 130 mg/dL. Hb glicosilada: 7,9%, K⁺ = 4,6 mEq/L.

31 de outubro de 2005: Data da consulta especializada, sendo prescrito esquema “tríplice” com atenolol 50 mg/dia, losartan 100 mg/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia; além de AAS 100 mg/dia, clopidogrel 75 mg/dia e atorvastatina 80 mg/dia.

4 de novembro de 2005: Paciente ansiosa, sem queixas CV, em uso da terapêutica indicada.

Exame físico: Pressão arterial: 240/100 mmHg. *Duplex Scan de artérias renais:* aterosclerose difusa, com critérios compatíveis com estenose das artérias re-

nais. *Plano terapêutico:* acrescentado anlodipino 2,5 mg/dia.

7 de novembro de 2005: Paciente evoluindo com episódios de desconforto precordial, oscilação da PA = 180/100 mmHg. Internada para investigar reestenose de CD e HA renovascular.

Cineangiogramiografia: 2 “stents” em CD com reestenose de 60%–70% em “stent” proximal e de 90% em “stent” distal. DA com oclusão de 40% em 1/3 inicial. Cx com lesão de 60% no ramo AV.

Arteriografia renal: com irregularidades parietais no tronco principal. Negativo para doença renovascular. Rim direito com ptose, de dimensão menor que o esquerdo, com estenose pielocalicial e estase calicial.

Aortografia: pequena saculação aneurismática na porção terminal da aorta, com placa de ateroma excêntrica que oclui cerca de 50% da luz.

8 de novembro de 2005: *Cineangiogramiografia:* angioplastia com implante de 2 “stents” farmacológicos (paclitaxel) em lesão da CD, com sucesso.

14 de novembro de 2005: *MAPA* para avaliar controle terapêutico: PA na vigília = 144/67 mmHg. PA sono = 127/60 mmHg. PA período total = 140/66 mmHg. Carga pressórica da PAS: vigília = 57%, sono = 75%.

Variabilidade: PAS vigília = 17 mmHg, PAD vigília = 9,6 mmHg.

Não foram encontrados episódios de hipotensão.

17 de novembro de 2005: Paciente retorna sentindo-se bem, porém ainda referindo sintomas compatíveis com diagnóstico de depressão. Em uso de: losartan 100 mg/dia; hidroclorotiazida 25 mg; anlodipino: 2,5 mg/dia; atenolol: 12,5 mg (foi diminuída a dose do betabloqueador devido a achado de bradicardia); AAS: 100 mg e clopidogrel: 75 mg/dia; propantilnitrato 30 mg/dia; atorvastatina 80 mg/dia; sertralina 25 mg/dia; bromazepam 2 mg/dia e dieta hipossódica. PA = 146/84 mmHg.

Laboratorial: VMA e metanefrinas – resultado não preencheu critérios para feocromocitoma.

Atualmente a paciente está sendo acompanhada como portadora de HA primária associada a aumento da reatividade/labilidade da PA.

Discussão

A paciente DMS, 60 anos, foi encaminhada para investigação de HA de difícil controle associada a aumento da labilidade da PA. O caso relatado ilustra um dos motivos mais frequentes de encaminhamento de pacientes para serviços de referência em hipertensão arterial.

A princípio, dois diagnósticos, muitas vezes associados, podem ser elaborados com base na história clínica referida. O primeiro refere-se à possibilidade de HA resistente e o segundo refere-se ao aumento da labilidade ou variabilidade da PA, que foi relatado pela paciente e observado na MAPA. Nesta situação, deve-se investigar integralmente os vários aspectos que podem contribuir para a resistência ao tratamento instituído e as causas de aumento da labilidade da PA. Embora seja sempre racional buscar causa única para explicar os achados, na rotina diária é mais comum a presença de múltiplos fatores explicando o referido quadro.

Na prática clínica, a causa mais comum de HA resistente é a não-adesão à terapêutica instituída. Os critérios diagnósticos de hipertensão resistente são variáveis. Temos nos baseado no critério de HA não-controlada, apesar do uso de pelo menos três fármacos em doses máximas ou próximas à máxima, sendo prescritos em associação: um antiadrenérgico, um vasodilatador e um diurético. Do ponto de vista etiológico, podemos classificar tal apresentação segundo causas de pseudo-resistência ao tratamento e causas de HA verdadeiramente resistente (minoria dos casos).

Entre as causas de pseudo-resistência, temos: artefatos de medidas, não-adesão à terapia instituída, erros de prescrição (subdosagem).

Entre as causas de resistência verdadeira, citaríamos: reatividade ou variabilidade exagerada da PA (HA do jaleco branco, insuficiência de barorreflexo); sobrecarga de volume (excesso de sódio, subdosagem de diurético), interação medicamentosa (caféina, corticóide, AINH); condições associadas (ansiedade-hiperventilação, síndrome do pânico, síndrome metabólica, obesidade, uso abusivo de álcool); hipertensão secundária (feocromocitoma, síndrome da apnéia do sono, hipertensão renovascular); variações genéticas (metabolizadores rápidos).



Com o relato de dificuldade de controle da HA e a observação de PA não-controlada avaliada pela MAPA, apesar de esquema empregado (atenolol 12,5 mg; anlodipino 2,5 mg; losartan 100 mg; hidroclorotiazida 25 mg), o diagnóstico de causas de HA resistente deve ser considerado.

O fato de a paciente ser portadora de doença aterosclerótica manifesta em três sítios deve motivar a pesquisa de HA renovascular de etiologia aterosclerótica. Esse deve ser o primeiro diagnóstico a ser investigado. A presença de HA resistente em ateroscleróticos deve indicar a necessidade de investigação não-invasiva de HA renovascular.

Mais recentemente, tem sido demonstrado que a HA renovascular é também associada a aumento da atividade simpática e aumento da variabilidade da PA arterial. Alguns pacientes descrevem “flushing”, oscilação da PA e instabilidade autonômica, algumas vezes simulando feocromocitoma. Outro dado de destaque é a maior prevalência de ausência do descenso noturno da PA durante o sono, fato não-observado em nosso caso. Apesar da suspeição clínica e dos achados ao doppler sugerindo HA renovascular, o estudo arteriográfico não confirmou a hipótese.

Aumento da labilidade da pressão arterial é um capítulo à parte no estudo da HA. Se o aumento da labilidade da PA é associada à HA resistente, alguns diagnósticos devem ser considerados. Um desses diagnósticos é o feocromocitoma. O feocromocitoma pode ser assintomático ou vir acompanhado de crises de cefaléia, sudorese, ansiedade, dor torácica ou dor abdominal. A triagem com VMA e metanefrinas urinárias excluiu a princípio tal diagnóstico. Portanto, dois diagnósticos suspeitos foram afastados.

Apesar de portadores de feocromocitoma apresentarem HA lábil em até 50%, o feocromocitoma é uma causa menos comum de HA quando comparada a várias outras causas mais prevalentes que explicariam tal apresentação. Na prática clínica é mais comum o diagnóstico de pseudo-feocromocitoma nos casos de HA lábil e de difícil controle. Dentre as causas mais

comuns de pseudofeocromocitoma, destacam-se crise tireotóxica, ansiedade, síndrome do pânico, síndrome de conversão, uso de drogas ilícitas (cocaína) e insuficiência de barorreflexo.

Embora não tenha sido possível fechar o diagnóstico de síndrome do pânico, a introdução de sertralina parece estar contribuindo para maior estabilização do humor e, conseqüentemente, da PA. O diagnóstico de síndrome do pânico deve ser sempre considerado em pacientes que se apresentam com crises do tipo “adrenérgica”, manifestações cardiovasculares e sem achados clínico-laboratoriais que permitam o diagnóstico de causa orgânica clínica.

Outro fato que merece menção é a possibilidade de que fenômenos isquêmicos possam desencadear, via ativação dos mecanorreceptores ventriculares, episódios de oscilação da pressão arterial. É sempre válido lembrar o típico reflexo de Bezold-Jarish em quadros de IAM inferior que se manifesta com hipotensão e bradicardia.

Além do papel tônico e reflexo dos mecanorreceptores ventriculares no controle da PA, vale destacar o papel cardinal dos barorreceptores arteriais na manutenção da pressão arterial regulada dentro de uma faixa estreita momento a momento. A história de patologia carotídea bilateral, mais ainda, de cirurgia carotídea E indica a possibilidade de que parte da variabilidade aumentada da PA apresentada por esta paciente pode ser decorrente de insuficiência de barorreflexo. Insuficiência de barorreflexo é uma entidade descrita recentemente e que se caracteriza por surtos de hipertensão, taquicardia, “flushing”, sudorese e cefaléia, mimetizando feocromocitoma. Classicamente, as crises são desencadeadas por perturbações emocionais e os pacientes apresentam-se com grande labilidade emocional. Em fase mais avançada da doença, as manifestações hipotensivas são mais freqüentes e alguns pacientes podem também apresentar vagotonia excessiva. Das causas de insuficiência de barorreflexo destacam-se aquelas relacionadas com manipulações em região cervical acometendo os barorreceptores.

Embora esta paciente não apresente o quadro clássico de insuficiência de barorreflexo, a grande labilidade da PA relatada e a informação de que tal quadro foi intensificado após a cirurgia sugerem que parte da apresentação clínica pode ser explicada por disfunção do barorreflexo. Esse fato está em acordo com a observação de que as crises estavam associadas a estresse emocional. Como tratamento de escolha, a preferência recai sobre os antiadrenérgicos. Embora a clonidina seja uma excelente opção para controle de HA lábil, preferimos manter o betabloqueador em virtude da associação com insuficiência coronariana.

Por último, vale ressaltar que a hipercolesterolemia pode contribuir com o aumento da pressão arterial, da reatividade e da labilidade pressóricas, sobretudo quando associada a estímulos que aumentam a atividade simpática (p. ex.: estresse emocional, atividade física, hipóxia sistêmica). Portanto, especulamos que o tratamento da hipercolesterolemia deve ser uma das metas do tratamento de todo hipertenso, não apenas objetivando a prevenção da doença aterosclerótica, mas também com o intuito de diminuir a labilidade e a reatividade da PA.

Em suma, discutimos caso de paciente portadora de HA resistente e lábil. Dos diagnósticos de causa secundária, afastamos em princípio HA renovascular e feocromocitoma. No momento, temos conduzido essa paciente como portadora de HA primária, acreditando que fatores psicemocionais associados à disfunção do barorreflexo secundária a cirurgia carotídea, além de episódios isquêmicos transitórios secundários a reestenose da CD, estavam contribuindo para o aumento da labilidade da PA. Além do tratamento anti-hipertensivo clássico, há uma abordagem terapêutica integrada que está visando: (a) diminuir a labilidade emocional (tratamento da ansiedade/depressão), (b) reduzir a reatividade vascular (tratamento da hipercolesterolemia com estatina) e (c) eliminar os episódios isquêmicos miocárdicos (tratamento da reestenose de CD). Essa nos parece ser a estratégia mais racional até então para controlarmos a PA dessa paciente.

Referências bibliográficas

1. GAROVIC, V.D.; TEXTOR, S.C. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*, v. 112, p. 1362-1374, 2005.
2. IZZO, J.L.; BLACK, H.R. *Hypertension Primer*. The essentials of high blood pressure. 3 ed., American Heart, 2003.
3. SPOSITO, A.; BARRETO-FILHO, J.A.S. Hypercholesterolaemia and its potential role in the presentation and exacerbation of hypertension. *Br. J. Cardiol.*, v. 11, p. 292-299, 2004.



EPIDEMIOLOGIA

Efeitos cardioprotetores de bebidas alcoólicas: mito ou verdade?

Alcoholic beverages and cardiovascular protection: myth or truth?

Autor:

Flávio D. Fuchs

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

Palavras-chave: álcool, bebidas alcoólicas, doença cardiovascular, hipertensão.

Key words: alcohol, alcoholic beverages, cardiovascular disease, hypertension.

Resumo

Um grande número de investigações experimentais, clínicas e epidemiológicas sustenta a idéia de que o consumo de quantidades moderadas de bebidas alcoólicas, particularmente de vinho, protege o sistema cardiovascular. Efeitos biológicos de outros componentes do vinho, entretanto, não têm sido consistentemente demonstrados e o etanol, em si, está associado a significativos efeitos adversos sobre o coração e os vasos. Nem todos os estudos epidemiológicos têm demonstrado efeito protetor decorrente do consumo de bebidas alcoólicas e, em indivíduos com ascendência africana, o álcool se mostrou um fator de risco para doença arterial coronariana. A possibilidade de que o menor risco de bebedores moderados pode decorrer do efeito “coorte saudável” em brancos só poderia ser descartada em ensaio clínico. Tendo em vista os potenciais efeitos deletérios do etanol, cabe uma visão mais cautelosa por parte de profissionais de saúde com relação aos supostos efeitos benéficos de bebidas alcoólicas.

Endereço para correspondência:

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

Financiado pela CNPq, FAPERGS

Recebido em 15/09/2005. Aceito em 13/12/2005.

Abstract

Countless investigations in experimental, clinical and epidemiological models have shown that the consumption of moderate amounts of alcoholic beverages protects the cardiovascular system. Biological effects of components of wine and other beverages have been hardly demonstrated, and ethanol per se is a cause of heart and vessels damage. Not all epidemiological surveys have shown a beneficial effect of alcoholic beverages. Individuals with an African ancestry who consume alcoholic beverages are at higher risk of presenting coronary heart disease. The protection seeing in whites may be ascribed to the health cohort effect. In view of these questionings and the potential deleterious effects of ethanol in several target-organs, a more cautious view about the beneficial effects of alcoholic beverages seems to be required.

O entendimento de que o consumo de quantidades moderadas de bebidas alcoólicas protege contra doenças cardiovasculares, em particular contra doença arterial coronariana, predomina entre médicos e o público em geral. Um grande número de investigações em modelos clínicos e epidemiológicos apóia essa interpretação. Uma pesquisa no PubMed com os termos “coronary heart disease alcohol”, limitada a título e resumos de revisões, lista mais de 200 artigos, a maioria concluindo que o consumo moderado de bebidas alcoólicas exerce cardioproteção. Entre estas, há elegante revisão, de autoria do Dr. Protásio L. da Luz¹, que elenca muitas evidências em favor do efeito benéfico de bebidas alcoólicas. Recente documento do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos recomenda que se investiguem os mecanismos cardioprotetores do álcool, assumindo que essa cardioproteção é verdadeira².

A evidência epidemiológica procede de estudos ecológicos, de casos e controles e coorte³. A evidência mais popular em favor dos benefícios do vinho, o paradoxo francês, procede de estudos ecológicos^{4,5}, um delineamento que deve ser considerado apropriado para gerar hipóteses. Pelo paradoxo francês se explica a menor incidência de infarto em franceses que consomem muito vinho, a despeito de muito fumarem, mas nesses estudos sequer se avaliou a associação ao nível individual. A evidência epidemiológica se acompanha da demonstração de vários potenciais efeitos antiateroscleróticos do álcool e produtos do vinho, como sobre lipoproteínas^{6,7},



fatores de coagulação^{8,9}, sensibilidade à insulina¹⁰, endotelina¹¹, óxido nítrico¹², e suscetibilidade do LDL a oxidação¹³. Esses efeitos benéficos do álcool sobre desfechos substitutos, entretanto, necessitariam ser confirmados por ensaios clínicos com desfechos primordiais. Em contraste com esses potenciais efeitos benéficos, o consumo abusivo de bebidas alcoólicas está inequivocamente associado a efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular. Além de poder induzir miocardiopatia e arritmias, o consumo de bebidas alcoólicas está associado com a elevação da pressão arterial¹⁴. Um estudo experimental recente em seres humanos mostrou que os efeitos cardiovasculares do etanol não são contrapostos por outros componentes do vinho¹⁵. Nesse estudo, vinho de-alcoolizado foi farmacologicamente inerte, contrapondo-se a observações em experimentos animais e estudos não-controlados¹⁶.

Uma situação similar à dos postulados efeitos cardioprotetores do etanol e do vinho em particular é a da terapia de reposição hormonal¹⁷. Quando predominava o entendimento de que essa terapia protegia o sistema cardiovascular, Vandembroucke¹⁸ ponderou que a proteção poderia decorrer de estilo de vida mais saudável das usuárias de terapia de reposição hormonal. Demonstrou que em metanálises de estudos de coorte, mulheres usando essa terapia tiveram menor incidência de doença cardiovascular e câncer, a despeito da bem conhecida associação da terapia de reposição hormonal com certos cânceres¹⁹. Vandembroucke propôs que a auto-seleção de mulheres para esse tratamento poderia ser responsável pela proteção, o efeito “coorte saudável”. E Vandembroucke estava certo, a terapia de reposição hormonal não era somente neutra em termos de proteção cardiovascular, mas sim deletéria, tanto na prevenção secundária²⁰ quanto primária²¹ da doença cardiovascular.

A pretensa proteção cardiovascular decorrente do consumo de bebidas alcoólicas pode ser situação similar à da terapia de reposição hormonal. Rimm *et al.*²², revisando estudos ecológicos, de casos e controles e de coorte, demonstraram que não somente vinho mas também destilados estavam associados com efeito protetor em certas populações. Imagina-se que esses efeitos podem estar associados com o tipo de bebida utilizado mais comumente em determinada região, sugerindo que características sociais, demográficas e até nutricionais²³ podem ser as reais razões para o efeito protetor de bebidas alcoólicas. Wannamethee and Shaper²⁴ compararam o efeito protetor de diferentes tipos de bebidas alcoólicas em algumas populações e concluíram que grande parte dos efeitos atribuídos ao vinho poderia ser explicada pela distribuição de outros fatores de risco, tais como tabaco, obesidade e estilo de vida sedentário. A importância da dieta também foi demonstrada no estudo de Lyon²⁵ de prevenção secundária, no qual a dieta do Mediterrâneo reduziu a incidência de novos infartos em aproximadamente 70%. Portanto, o consumo moderado de bebidas alcoólicas típicas de uma determinada sociedade pode ser somente uma indicação de comportamentos mais saudáveis e não carrear mecanismos intrínsecos protetores.

Dois estudos de coorte apresentaram associações negativas e paradoxais entre o consumo de bebidas alcoólicas e a incidência de doença cardiovascular. Em um estudo de coorte conduzido em Porto Alegre o consumo de álcool associou-se

positivamente com a incidência de doença cardiovascular²⁶. Na coorte do ARIC pôde-se estudar a associação entre álcool e doença arterial coronariana em norte-americanos caucasianos e de ascendência africana²⁷. Observou-se associação positiva entre o consumo de etanol e a incidência de doença arterial coronariana em homens negros (risco relativo, RR, para 13 g/dia de incremento no consumo de etanol, 1,13, 95% IC de 1,01 a 1,28). Em homens brancos a associação foi inversa (RR 0,88, 95% IC de 0,79 a 0,99). Mulheres brancas que relataram consumir bebidas alcoólicas esporadicamente também tiveram menor incidência de doença arterial coronariana (RR 0,47, 95% IC de 0,28 a 0,80). Essas associações se mostraram independentes de grande série de potenciais fatores de confusão. Diferentes tipos de bebidas alcoólicas também não se associaram consistentemente com proteção ou risco cardiovascular em nenhum extrato de gênero e raça. O sentido oposto da associação em brancos e negros e, particularmente, a proteção evidenciada em homens e mulheres brancos que consumiam bebidas alcoólicas raramente sugerem que o padrão de consumo de bebidas alcoólicas somente identifica outras características dos indivíduos não-aferidas no estudo. Entre elas têm sido identificados saúde mental²⁸, posição socioeconômica na vida²⁹, características psicossociais³⁰⁻³⁴, redes sociais³⁴, suporte emocional³⁵ e outros vieses desconhecidos que podem variar segundo gênero e perfil étnico.

Sugere-se que o padrão de consumo de bebidas alcoólicas pode ser mais importante para seus efeitos protetores do que a quantidade de etanol³⁶. Em países Mediterrâneos, que têm baixa incidência de doença arterial coronariana, o álcool é consumido predominantemente como vinho às refeições, enquanto na Rússia, que apresenta altas taxas de incidência de doença arterial coronariana, o consumo de bebidas alcoólicas é muitas vezes feito em grandes quantidades intermitentes (porres). Esse padrão de beber certamente identifica indivíduos sob maiores riscos de saúde em comparação com indivíduos que bebem vinho moderadamente às refeições. Os efeitos deletérios, no entanto, podem exatamente decorrer dos diferentes comportamentos alimentares ou de outros fatores não-avaliados.

Nova análise da coorte do estudo ARIC explorou a associação dinâmica entre modificações no padrão de consumo de bebidas alcoólicas entre duas visitas dos participantes e modificações na percepção de saúde em visitas subseqüentes³⁷. Tanto o aumento como a redução do consumo de bebidas alcoólicas associaram-se com piora na percepção de saúde comparativamente a indivíduos que mantiveram consumo constante de bebidas alcoólicas. Esses achados demonstram claramente que as quantidades de etanol não se associam biologicamente com a percepção de saúde, reforçando a idéia de que a quantidade de bebidas alcoólicas consumida é somente um marcador de outras características dos indivíduos.

Em conclusão, a real associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e a incidência de doença cardiovascular não está esclarecida e pode ser nula. Somente um improvável ensaio clínico poderia esclarecer a natureza da associação. Considerando que o abuso de bebidas alcoólicas está inequivocamente associado com risco para a saúde, cabe uma visão mais cautelosa por parte de profissionais de saúde em relação aos potenciais benefícios decorrentes do consumo de bebidas alcoólicas.

Referências bibliográficas

1. DA LUZ, P.L.; COIMBRA, S.R. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 37, n. 9, p. 1275–1295, 2004.
2. LUCAS, D.L.; BROWN, R.A.; WASSEF, M.; GILES, T.D. Alcohol and the cardiovascular system research challenges and opportunities. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 45, p. 1916–1924, 2005.
3. FOPPA, M.; FUCHS, F.D.; DUNCAN, B.B. Alcohol and atherosclerosis. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 76, p. 171–176, 2001.
4. RENAUD, S.; LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. **Lancet**, v. 339, p. 1523–1526, 1992.
5. CRIQUI, M.H.; RINGEL, B.L. Does diet or alcohol explain The French Paradox? **Lancet**, v. 344, 1719–1723, 1994.
6. MÄNTTÄRI, M.; TENKANEN, L.; ALIKOSKI, T.; MANNINEN, V. Alcohol and coronary heart disease: the roles of HDL-cholesterol and smoking. **J. Intern. Med.**, v. 241, p. 157–163, 1997.
7. SAVOLAINEN, M.J.; KESÄNIEMI, Y.A. Effects of alcohol on lipoproteins in relation to coronary heart disease. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 6, p. 243–250, 1995.
8. RIDKER, P.M.; VAUGHAN, D.E.; STAMPFER, M.J.; GLYNN, R.J.; HENNEKENS, C.H. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. **JAMA**, v. 272, p. 929–933, 1994.
9. HENDRIKS, H.F.J.; VEENSTRA, J.; VELTHUIS-TE WIERIK, E.J.M.; SCHAAFSMA, G.; KLUFT, C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. **BMJ**, v. 308, p. 1003–1006.
10. KIECHL, S.; WILLEIT, J.; POEWE, W.; EGGER, G.; OBERHOLLENZER, F.; MUGGEO, M.; BONORA E. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, crosssectional population study (Bruneck study). **BMJ**, v. 313, p. 1040–1044.
11. CORDER, R.; DOUTHWAITE, J.A.; LEES, D.M.; KHAN, N.Q.; SANTOS, A.C.V.; WOOD E.G.; CANIES, M.J. Health: endothelin-I synthesis reduced by red wine. **Nature**, v. 414, p. 863–864, 2001.
12. WALLERATH, T.; POLEO, D.; LI, H.; FÖRSTERMANN, U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase, a mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. **J. Am. Coll. Cardio.**, v. 41, p. 471–478, 2003.
13. STEIN, J.H.; KEEVIL, J.G.; WIEBE, D.A.; AESCHLIMANN, S.; FOLTZ, J.D. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 100, p. 1050–1055, 1999.
14. FUCHS, F.D.; CHAMBLESS, L.E.; WHELTON, P.K.; NIETO, F.J.; HEISS, G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Hypertension**, v. 37, p. 1242–1250, 2001.
15. ZILKENS, R.R.; BURKE, V.; HODGSON, J.M.; BARDEN, A.; BEILIN L.J.; PUDDEY, I.B. Both red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. **Hypertension**, v. 45, p. 874–879, 2005.
16. FUCHS, F.D. Vascular effects of alcoholic beverages: is it only alcohol that matters? **Hypertension**, v. 45, p. 851–852, 2005.
17. STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. **Prev. Med.**, v. 20, p. 47–63, 1991.
18. VANDENBROUCKE, J.P. Postmenopausal oestrogen and cardioprotection. **Lancet**, v. 337, p. 833–834, 1991.
19. POSTHUMA, W.F.; WESTENDORP, R.G.; POSTHUMA, W.F.; WESTENDORP, R.G.; VANDENBROUCKE, J.P. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? **BMJ**, v. 308, p. 1268–1269, 1994.
20. HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B.; VITTINGHOFF, E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women – HERS Study. **JAMA**, v. 280, 605–613, 1998.
21. ROSSOUW, J.E.; ANDERSON G.L.; PRENTICE, R.L.; LACROIX, A.Z.; KOOPERBERG, C.; STEFANICK, M.L.; JACKSON, R.D.; BERESFORD, S.A.; HOWARD, B.V.; JOHNSON, K.C.; KOTCHEN, J.M.; OCKENE, J.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. **JAMA**, v. 288, p. 321–333.
22. RIMM, E.B.; KLATSKY, A.; GROBBE, D.G.; STAMPFER, M.J. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? **Br. Med. J.**, v. 312, p. 731–736, 1996.
23. EVANS, A.E.; RUIDAVETS, J.; MCCRUM, E.E.; CAMBOU, J.P.; MCCLEAN, R.; DOUSTE-BLAZY, P.; MCMASTER, D.; BINGHAM, A.; PATTERSON, C.C.; RICHARD J.L. Autres pays, autres coeurs? Dietary patterns, risk factors and ischaemic heart disease in Belfast and Toulouse. **Q. J. Med.**, v. 88, p. 469–477, 1995.
24. WANNAMETHEE, S.G.; SHAPER, A.G. Type of alcoholic drink and risk of major heart disease events and all-cause-mortality. **Am. J. Public. Health**, v. 89, p. 685–690, 1999.
25. DE LORGERIL, M.; SALEN, P.; MARTIN, J.L.; MONJAUD, I.; DELAYE, J.; MAMELLE, N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. **Circulation**, v. 99, p. 779–785, 1999.
26. MORAES, R.S.; FUCHS, F.D.; WIEHE, M.; PEREIRA, G.M.; FUCHS, S.C. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. **Int. J. Cardiol.**, v. 90, p. 205–211, 2003.
27. FUCHS, F.D.; CHAMBLESS, L.E.; FOLSOM, A.R.; EIGENBRODT, M.L.; DUNCAN, B.B.; GILBERT, A.; SZKLO, M. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 160, p. 466–474, 2004.
28. CHICK J. Alcohol, health, and the heart: implications for clinicians. **Alcohol**, v. 33, p. 576–591, 1998.
29. DAVEY SMITH, G.; HART, C.; BLANE, D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. **BMJ**, v. 316, p. 1631–1635, 1998.
30. FILLMORE, K.M.; GOLDING, J.M.; GRAVES, K.L.; KNIEP, S.; LEINO, E.V.; ROMELSJO, A.; SHOEMAKER, C.; AGER, C.R.; ALLEBECK, P.; FERRER, H.P. Alcohol consumption and mortality. I. Characteristics of drinking groups. **Addiction**, v. 93, p. 183–203, 1998.
31. MERTENS, J.R.; MOOS, R.H.; BRENNAN, P.L. Alcohol consumption, life context, and coping predict mortality among late-middle-aged drinkers and former drinkers. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v. 20, p. 313–319, 1996.
32. ROBERTS, R.; BRUNNER, E.; MARMOT, M. Psychological factors in the relationship between alcohol and cardiovascular morbidity. **Soc. Sci. Med.**, v. 41, p. 1513–1516, 1995.
33. MORTENSEN, E.L.; JENSEN, H.H.; SANDERS, S.A.; REINISCH, J.M. Better psychological functioning and higher social status may largely explain the apparent health benefits of wine. **Arch. Intern. Med.**, v. 161, p. 1844–1848, 2001.
34. BERKMAN L.F. The role of social relations in health promotion. **Psychosom. Med.**, v. 57, p. 245–254, 1995.
35. KAWACHI, I.; KENNEDY, B.P. Health and social cohesion: why care about income inequality? **BMJ**, v. 314, p. 1037–1040, 1997.
36. BRITTON, A.; MCKEE, M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 54, p. 328–332, 2000.
37. EIGENBRODT, M.L.; FUCHS, F.D.; COUPER, D.J.; GOFF JR, D.C.; SANFORD, C.P.; HUTCHINSON, R.G.; BURSAC, Z. Changing in drinking pattern does not influence health perception: a longitudinal study of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **J. Epidem. Community Health**, 2006; in press.



ARTIGO ORIGINAL

Impacto dos fatores de risco cardiovascular sobre a função e a estrutura vascular e cardíaca

Impact of cardiovascular risk factors on function and structure of vessels and heart

Autores:

Ricardo B. R. Pereira¹, Sérgio Ajzen²,
Frida L. Plavnik¹, Dejaldo Christofalo²,
Nárcia E. B. Kohlmann¹, Agostinho Tavares¹,
Maria Teresa Zanella¹, Artur B. Ribeiro¹,
Osvaldo Kohlmann Jr.^{*1}

1 - Hospital do Rim e Hipertensão – Disciplina de Nefrologia – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo

2 - Divisão de Radiologia – Hospital do Rim e Hipertensão – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo

Palavras-chave: tabagismo, hipertensão, diabetes melito, função endotelial, espessura íntima-média, alterações cardíacas.

Key words: smoking, hypertension, diabetes mellitus, endothelial function, intimal-media thickness, structural and functional cardiac changes.

*Endereço para correspondência:

Hospital do Rim e Hipertensão – Disciplina de Nefrologia
Universidade Federal de São Paulo – EPM
Rua Borges Lagoa, 960
04038-002 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5082-1233 / Fax: (11) 5579-2985
E-mail: kohlmann@hrim.com.br

O Dr. Ricardo B. R. Pereira foi bolsista do CNPq durante o desenvolvimento deste trabalho para obtenção de título de Doutor em Medicina.

Recebido em 15/09/2005. Aceito em 13/12/2005.

Resumo

Este estudo avaliou o impacto do hábito de fumar, da hipertensão arterial, e do diabetes melito, isoladamente e em associação, sobre a função e estrutura arterial e parâmetros cardíacos. Foram avaliados 80 indivíduos, sendo 29 normotensos (NT), 20 hipertensos essenciais (HT), 16 HT-fumantes (HT-F) e 15 hipertensos diabéticos (HT-DM). Todos os pacientes foram submetidos a estudo ultra-sonográfico (US) na artéria braquial direita para avaliar a resposta endotélio-dependente (DMF) e independente (DEI). A espessura do complexo íntima-média (CIM) da artéria carótida foi avaliada por US modo B. Testes bioquímicos incluíram perfil lipídico, creatinina sérica e glicemia de jejum. Parâmetros de relaxamento diastólico e índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foram determinados por ecocardiografia. Nossos dados mostraram uma progressiva diminuição na DMF e DEI a partir dos NT até o grupo HT-DM, $p < 0,005$. A DEI estava diminuída nos HT-F e em maior grau nos HT-DM em comparação com os NT, $p < 0,05$. Não foi observada diferença na espessura do CIM da carótida entre os grupos. O IMVE foi estatisticamente maior nos HT-F, seguido pelo grupo HT-DM em comparação com os NT, $p < 0,05$ e o grupo HT-DM mostrou um nível de disfunção diastólica mais acentuado entre todos os grupos. A presença de diferentes fatores de risco levou à diminuição progressiva na resposta vasodilatadora endotelial e, quando combinados, os fatores resultaram em prejuízo da DEI em comparação com os voluntários saudáveis. Foi evidenciada também a presença de alterações estruturais e funcionais dos parâmetros cardíacos.

Abstract

This study evaluated the impact of smoking, essential hypertension and diabetes mellitus alone and in combination on function and structure of arterial vessel and cardiac parameters. Eighty subjects were evaluated: 29 were normotensive (NT), 20 hypertensives (HT), 16 HT-smokers (HT-S) and 15 hypertensive-diabetics (HT-DM). All subjects underwent an ultrasonographic study of the right brachial artery to assess endothelium-dependent (FMD) and independent (NMD) response. Intimal-medial thickness (IMT) of carotid (C) artery was assessed by B-mode US. Biochemistry tests included



lipid profile, serum creatinine and fasting glucose. Diastolic relaxation parameters and left ventricular mass index (LVMI) were echocardiographically determined. Our data showed a progressive decrease in FMD and NMD from healthy normotensives to diabetic hypertensives, $p < 0.005$. NMD was impaired in HT-S and in a greater degree in HT-DM compared with NT, $p < 0.05$. No changes were observed in carotid IMT in any group. LMVI was statistically higher in HT-S, followed by HT-DM compared with NT, $p < 0.05$, and in HT-DM there was a greater level of diastolic dysfunction among all subgroups. The presence of different risk factors led to a progressive impairment of endothelial function and, when combined, also caused impairment in NMD compared with healthy subjects. There was also a change in structural and functional cardiac parameters.

Introdução

A capacidade funcional do endotélio em secretar substâncias vasoativas, como o óxido nítrico (NO) e endotelina (ET-1), tem sido amplamente avaliada nas últimas duas décadas^{1,2}. A redução na biodisponibilidade de substâncias vasodilatadoras, especialmente o óxido nítrico, resulta em uma condição conhecida como disfunção endotelial, que pode causar vasoespasmo, vasoconstricção, trombogênese e proliferação vascular. Com base nesses achados, acredita-se atualmente que a disfunção endotelial representa a etapa inicial no processo de aterosclerose^{10,23}.

Em humanos, independentemente da idade, indivíduos que apresentam algum fator de risco para aterosclerose, como dislipidemia³, hipertensão⁴, diabetes melito⁵ ou tabagismo⁶, têm mostrado algum grau de disfunção endotelial – quando comparados a indivíduos normais – resultante do desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores causados pela menor disponibilidade local de NO, decorrente de uma diminuição na produção endotelial de NO ou ainda conseqüente a maior produção de ânions superóxidos (radicais livres).

Durante a última década, Celermajer *et al.*³ desenvolveram uma metodologia não-invasiva para avaliar a função endotelial com o uso de ultra-sonografia de alta resolução. Essa metodologia permite a avaliação de outros leitos vasculares além das artérias coronárias, visto que o processo aterosclerótico pode também comprometer pequenos vasos de resistência e artérias de condução⁷.

Não somente a disfunção endotelial, mas também alterações na espessura da camada íntima-média das artérias carótidas e alterações cardíacas e renais como a microalbuminúria são entendidas como marcadores substitutos e precoces para doença cardiovascular. Essas alterações precoces são consideradas ferramentas importantes na avaliação de indivíduos que podem vir a desenvolver complicações cardiovasculares numa fase posterior da vida.

Baseado nos dados atuais referentes à resposta da função endotelial em pacientes com diferentes fatores de risco para doença cardiovascular, nosso estudo teve como objetivo avaliar o impacto de alguns desses fatores de risco, isoladamente ou em associação, sobre a função endotelial em comparação com

indivíduos voluntários saudáveis. Essa avaliação foi realizada através de metodologia não-invasiva e envolveu estruturas cardíacas e vasculares.

Pacientes e métodos

Pacientes. Oitenta (35H/45M com idade entre 24 e 69 anos) indivíduos (voluntários ou pacientes) foram avaliados neste estudo transversal. Os voluntários recrutados eram funcionários do Hospital São Paulo – UNIFESP ou seus parentes, e os pacientes foram recrutados do Ambulatório de Hipertensão do Hospital do Rim e Hipertensão. A população do estudo foi distribuída em 4 grupos classificados de acordo com o(s) fator(es) de risco apresentado(s) no momento do recrutamento. Os fatores de risco considerados neste estudo foram: tabagismo atual (fumantes), hipertensão arterial estágios 1 e 2 de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁸ e diabetes melito tipo 2. Os pacientes hipertensos estavam usando anti-hipertensivos no momento do recrutamento e todos os agentes anti-hipertensivos eram permitidos, exceto inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina (BRA). Os pacientes diabéticos estavam usando hipoglicemiantes orais, nenhum deles fazia uso de terapia com insulina.

Ao final do recrutamento os grupos ficaram assim constituídos: grupo normotenso (NT): 29 voluntários (normotensos, não-fumantes, não-diabéticos); hipertensos (HT): 20 (duração média da hipertensão: $9,7 \pm 9,5$ anos), não-fumantes e não-diabéticos; hipertensos-fumantes (HT-F): 16 (duração média da hipertensão: $8,2 \pm 2,0$ anos), fumantes (consumo de tabaco: $13 \pm 14,5$ maços/ano) não-diabéticos; e hipertensos diabéticos (HT-DM): 15 (duração média da hipertensão: $13,5 \pm 7,7$ anos), diabetes melito tipo 2 (duração média do DM-2: $5,7 \pm 4,8$ anos), não-fumantes. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Após explicação do objetivo e procedimentos do estudo, os pacientes foram submetidos a um exame físico completo, com determinação do peso, da estatura e da pressão arterial. Os critérios de exclusão para este estudo foram: presença de sinais e/ou sintomas de doença aterosclerótica clinicamente detectável, isto é, doença coronariana crônica ou aguda, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e doença arterial periférica.

Após a realização do exame clínico os pacientes elegíveis para o estudo eram agendados para teste de função endotelial, ecocardiografia e coleta de amostras de sangue (após jejum de 12 horas) para determinação dos seguintes parâmetros: creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides e glicemia de jejum.

Métodos: estudo ultra-sonográfico

Ultra-som modo B da artéria braquial. O teste de função endotelial foi realizado por ultra-sonografia bidimensional de alta resolução usando a metodologia não-invasiva des-



crita por Celermajor *et al.*³, com modificações⁹. O equipamento usado nesse estudo foi o Ultramark HDI 3000 (“ATL ultrasound incorporation”), com um transdutor linear de 7,4 MHz. Todas as medidas foram realizadas no mesmo local, numa seção longitudinal 5 a 10 cm acima da fossa antecubital no braço direito. Após um repouso de dez minutos, com o paciente na posição supina, foi feita a medida de fluxo e diâmetro da artéria braquial (basal). Na seqüência, um manguito de esfigmomanômetro foi colocado no braço direito do paciente e insuflado até 300 mmHg e mantido durante cinco minutos. O aumento do fluxo de sangue foi induzido pela desinsuflação abrupta do manguito. Duas outras imagens foram obtidas aos 15 segundos e aos 90 segundos após a desinsuflação do manguito (conhecido como fenômeno de hiperemia reativa)^{6,9} seguida pela vasodilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo (DMF). O volume de sangue máximo (mm/min) foi determinado nos primeiros 15 segundos após a desinsuflação do manguito. Noventa segundos após a desinsuflação foram realizadas três medidas do diâmetro da artéria braquial (DMF) durante a diástole. Após um segundo período de repouso de dez minutos, uma nova medida basal, de fluxo e diâmetro, era feita e os pacientes recebiam um comprimido de dinitrato de isossorbida 5 mg por via sublingual. Cinco minutos após a administração do dinitrato de isossorbida, eram efetuadas três medidas do diâmetro e fluxo de sangue, para determinar a vasodilatação da parede arterial induzida pelo nitrato (conhecida como vasodilatação endotélio-independente, DEI). A média desses valores (DMF e DEI) foi usada nas análises subseqüentes. A resposta da DMF e DEI foi expressa como a variação percentual do diâmetro ao final da diástole, da artéria braquial durante a hiperemia reativa ou pós- nitrato em comparação com seus respectivos valores basais.

Medida da espessura do complexo íntima-média (CIM).

A técnica aplicada nesse teste é bem conhecida e citada na literatura científica¹⁰⁻¹³. Em resumo, o CIM da artéria carótida comum direita e esquerda foi medido 2 a 3 cm a partir da bifurcação da carótida, a uma distância de 2 mm entre si. A imagem do CIM foi analisada na telediástole para evitar a variabilidade nas medidas. Imagens de ambas as artérias (três determinações de cada artéria) foram realizadas na projeção ântero-posterior.

Reprodutibilidade da metodologia da ultra-sonografia.

Para determinar a reprodutibilidade dos resultados, a mensuração do CIM e o teste de função endotelial (dilatação pós-hiperemia reativa e dilatação estimulada por nitrato) foram realizados por dois observadores independentes em dez voluntários saudáveis. A variabilidade intra e interobservador para medidas repetidas do mesmo registro do diâmetro da artéria braquial foi de $2,16 \pm 1,7\%$, $2,41 \pm 1,9\%$ e $6,7 \pm 4,0\%$ respectivamente. O coeficiente de variabilidade para CIM da artéria carótida intra e interobservador foi $9,2 \pm 8,2\%$, $9,2 \pm 10,1$ e $9,3 \pm 0,1\%$ respectivamente, o que é consistente com o coeficiente definido pela “British Standard Institution”¹⁴ e com os dados previamente relatados na literatura^{5,10,15}.

Avaliação ecocardiográfica. Os parâmetros cardíacos foram avaliados por ecocardiografia bidimensional com

TABELA 1

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS SUBGRUPOS DE PACIENTES

Parâmetros	NT (n = 29)	HT (n = 20)	HT-F (n = 16)	HT-DM (n = 15)
Idade (anos)	49,6 ± 8,6	44,9 ± 10,5	45,8 ± 4,7	50,4 ± 6,3
IMC (kg/m ²)	25,5 ± 4,1*	28,9 ± 4,5	27,4 ± 4,3	29,1 ± 4,7
PAS (mmHg)	121 ± 13 [†]	144 ± 12	148 ± 24	154 ± 18
PAD (mmHg)	77 ± 8 [†]	93 ± 6	95 ± 18	93 ± 11
CT (mg/dL)	196 ± 38	211 ± 48	203 ± 32	224 ± 35
HDL-C (mg/dL)	47 ± 10	40 ± 8	43 ± 9	39 ± 14
LDL-C (mg/dL)	120 ± 32	125 ± 31	122 ± 40	139 ± 30
TG (mg/dL)	149,5 ± 100	179 ± 99	199 ± 119	258 ± 133
Glic. de jejum (mg/dL)	91 ± 11	95 ± 12	96 ± 13	191 ± 81 [‡]
Creatinina (mg/dL)	0,91 ± 0,15	1,0 ± 0,23	1,0 ± 0,15	0,88 ± 0,38

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol; TG: triglicérides. Dados expressos como média ± DP. *p < 0,05 vs. HT, HT-F, HT-DM; [†]p < 0,001 vs. HT, HT-F, HT-DM; [‡]p < 0,05 vs. NT, HT, HT-F.

Doppler pulsátil e contínuo utilizando aparelho Esaote biomédica (Florença – Itália), modelo SIM 5000 com transdutor mecânico de 2,5 Mhz. Os parâmetros ecocardiográficos avaliados foram: a) MVE – massa de ventrículo (g) – estimada de acordo com a Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE), com o uso da fórmula cúbica corrigida por Devereux; b) índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE – g/m²); c) espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (PPVED) e espessura do septo interventricular na diástole (SIVD) expressas em mm. Além disso, outros parâmetros avaliados foram a relação entre as ondas E e A – E/A normal < 1,0; b) tempo de desaceleração atrial – TAD (valor normal < 240 ms); e c) intervalo de relaxamento isovolumétrico – IVRI (valor normal < 110 ms).

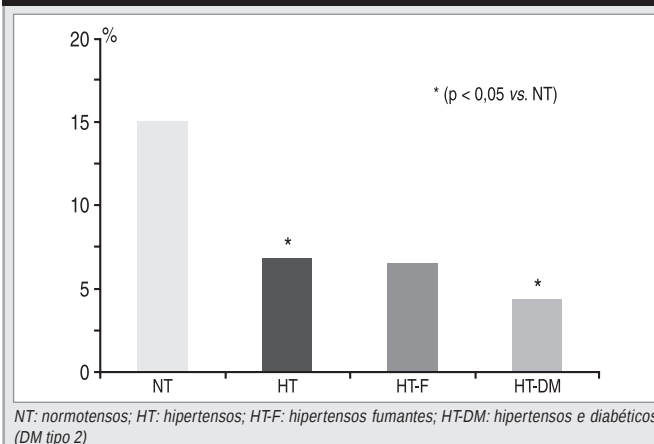
Análises estatísticas. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa de estatística “Sigma Stat for Windows” versão 2.0, Jandel Corporation®, 1995. Neste estudo transversal os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) e a diferença entre os valores foi analisada pelo teste de Tukey e pelo teste de comparação múltipla de Dunn. O nível de significância foi estabelecido em 5% (p < 0,05).

Resultados

A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas nos quatro grupos. Os grupos mostraram ser homogêneos com relação à idade, sendo observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao índice de massa corporal (IMC), sendo que o grupo normotenso apresentou o menor IMC ($25,5 \pm 4,1$ kg/m²) e o grupo HT-DM, o mais elevado ($29,1 \pm 4,7$ kg/m²), p < 0,05. Os pacientes hipertensos mostraram, como esperado, níveis pressóricos estatisticamente mais elevados que os voluntários normotensos (p < 0,001). Da mesma forma, os níveis da glicemia de jejum foram estatística e significativamente mais elevados nos pacientes diabéticos quando comparados com os voluntários/pacientes não-diabéticos (p < 0,05). Não foram observadas diferenças

FIGURA 1

DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO (DMF) NOS 4 GRUPOS



estatisticamente significativas nos níveis de creatinina. No perfil lipídico foi observada uma tendência para níveis de triglicérides mais elevados no grupo diabético ($p = 0,089$), sendo que os demais parâmetros lipídicos não mostraram diferenças entre os grupos.

Resposta da dilatação mediada pelo fluxo (DMF)

A figura 1 mostra a resposta da dilatação da artéria braquial à hiperemia reativa em todos os grupos. Houve uma diminuição estatisticamente significativa na capacidade vasodilatadora da artéria braquial à medida que os fatores de risco foram adicionados, em comparação com os voluntários normotensos, não-fumantes e não-diabéticos. A DMF observada em cada grupo e expressa pela mediana e seus respectivos intervalos de confiança foi 15,6 % (10,1 – 21,975) no grupo NT; 7,45% (2,95 – 11,40) no grupo HT; 6,90% (2,4 – 16,75) no grupo HT-F e 5,1% (2,3 – 9,15) no grupo HT-DM. Essa redução atingiu significância estatística entre os grupos HT e HT-DM *versus* o grupo NT ($p < 0,005$). A redução na capacidade de vasodilatação observada durante a DMF foi 40 % menor nos pacientes hipertensos, 37% nos hipertensos fumantes e 62% menor nos pacientes portadores de HT-DM em comparação com os normotensos.

Resposta da dilatação mediada pelo nitrato (dilatação endotélio-independente, DEI)

A figura 2 mostra a resposta da dilatação da artéria braquial após administração de dinitrato de isossorbida em todos os grupos de pacientes. A DEI observada após a administração do nitrato e expressa pela mediana e seus respectivos intervalos de confiança foi 13,6 (8,5 – 17,5) no grupo NT; 8,75 (3,750 – 14,85) no grupo HT; 6,05 (2,2 – 12,5) no grupo HT-F; e 5,1 (1,05 – 7,85) no grupo HT-DM. Diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre os grupos NT e HT-DM ($p = 0,002$). A redução na capacidade de vasodilatação observada durante a DEI foi similar em magnitude àquela vista para DMF, sendo 41% menor no grupo HT, 43% no grupo HT-F e 65,1% menor no grupo HT-DM em comparação com os normotensos.

FIGURA 2

DILATAÇÃO MEDIADA POR NITRATO (ENDOTÉLIO-INDEPENDENTE) NOS 4 GRUPOS

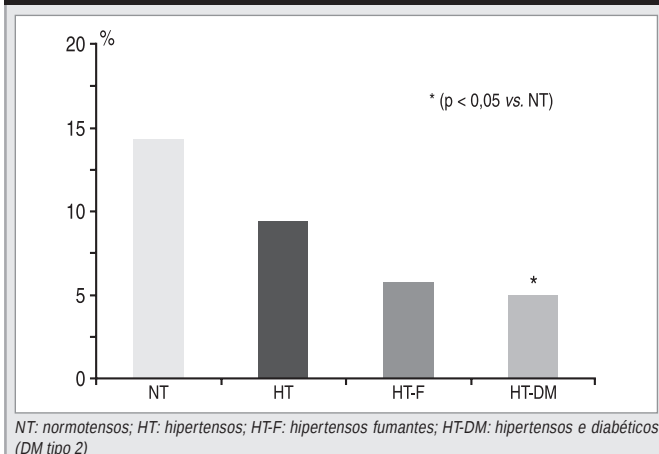


TABELA 2

PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS NOS 4 GRUPOS

Parâmetros	NT (n= 29)	HT (n= 20)	HT-F (n = 16)	HT-DM (n=15)
SIVD (mm)	8,7 ± 1,6	9,9 ± 2,1	10,5 ± 1,4*	10,7 ± 3,5
PPVED (mm)	8,5 ± 1,4	9,7 ± 1,8	10,5 ± 2,7*	10,1 ± 2,9
IMVE (g/m ²)	75,6 ± 18,1	90,2 ± 22,8	95,6 ± 20,1	95,7 ± 48,3
Relação E/A	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,8	0,9 ± 0,3
TDA	197 ± 55	204 ± 38	226 ± 36	247 ± 58*
IRIV	87 ± 16	96 ± 14	108 ± 26*	97,5 ± 19

Dados expressos como média ± DP. * $p < 0,05$ vs. NT; * $p < 0,05$ vs. NT e NTS.
SIVD: septo interventricular na diástole; PPVED: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo;
TDA: tempo de desaceleração atrial; IRIV: intervalo de relaxamento isovolumétrico.

Espessura do complexo íntima-média (CIM)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à espessura do CIM da artéria carótida. O grupo NT apresentou um valor médio para o CIM da artéria carótida de $0,06 \pm 0,01$ cm, para o grupo HT o CIM médio foi de $0,069 \pm 0,02$ cm, para o grupo HT-F o valor médio foi de $0,072 \pm 0,01$ cm e finalmente para o grupo HT-DM o valor médio do CIM foi de $0,067 \pm 0,015$ cm.

Parâmetros ecocardiográficos

Os resultados dos diferentes parâmetros ecocardiográficos são apresentados na tabela 2. Esses dados mostraram uma alteração significativa tanto nos parâmetros estruturais quanto funcionais, sendo que os hipertensos fumantes apresentaram maiores valores na espessura do SIVD e PPVED que normotensos e o intervalo de relaxamento isovolumétrico (IRIV), ainda que dentro da faixa de normalidade (< 110), foi estatisticamente superior ao dos normotensos ($p < 0,05$). O tempo de desaceleração atrial (TDA), por sua vez, foi maior no grupo de hipertensos diabéticos ($p < 0,05$) em comparação com os normotensos.



Discussão

O principal resultado observado em nosso estudo foi a progressiva redução na vasodilatação mediada pelo fluxo à medida que acrescentamos um fator de risco ou comorbidade.

O uso de uma metodologia não-invasiva para avaliar a resposta endotelial tanto à hiperemia reativa quanto ao estímulo gerado pelo nitrato, bem como o impacto desses fatores de risco sobre a espessura do complexo íntima-média permitiu-nos identificar qual(is) fator(es) de risco parecem ser mais relevantes e conseqüentemente quais desses fatores devem ter uma abordagem mais agressiva.

Ainda que não totalmente elucidado, os mecanismos pelos quais tais fatores de risco levam à disfunção endotelial baseiam-se em uma produção excessiva de radicais livres (ROS) ou um aumento no estresse oxidativo¹⁶ que, por sua vez, reduzem a disponibilidade de NO, causando lesão celular¹⁷.

Outra explicação está relacionada a uma menor mobilização de L-arginina-NO intracelular¹⁸. Em pacientes hipertensos, não está estabelecido se a disfunção endotelial é causa ou consequência da elevação pressórica.

Dados de modelos genéticos de hipertensão indicam que essa alteração é devida a uma lesão direta causada pelo estresse da “pressão” sobre a parede vascular, especialmente sobre as células endoteliais, resultante da sobrecarga hemodinâmica e do constante estresse de roçamento “shear stress”. O estresse mecânico sobre o leito arterial em hipertensos depende de uma complacência vascular reduzida, do aumento na velocidade da onda gerada pela curva de pressão e, finalmente, por uma menor elasticidade relacionada à reflexão da onda de pressão (forma mais afilada da curva pressórica). Todas essas alterações induzidas pelo estresse mecânico levam à lesão da célula endotelial, resultando em acúmulo de plaquetas e fibrinogênio, iniciando a formação de depósitos de fibrina e plaquetas, que finalmente causam necrose fibrinóide das pequenas artérias e arteríolas.

Em indivíduos diabéticos, variados mecanismos têm sido propostos para explicar o desenvolvimento da disfunção endotelial. Além das anormalidades na via do óxido nítrico, outros mecanismos propostos são alterações na sinalização intracelular, redução na atividade da Na/K-ATPase e produtos finais da glicolização (“advanced glycosylated end products – AGE”). Como descrito por Wolff *et al.*¹⁹, a produção aumentada de radicais livres encontrada em diabéticos é o fator que leva a intoxicação e inativação do óxido nítrico endotelial. Ainda, a hiperglicemia promove oxidação e glicação não-enzimática do LDL-colesterol, e acredita-se que essa alteração promove a destruição do óxido nítrico. Finalmente, em pacientes diabéticos, AGE altera a função endotelial por meio de mudanças na permeabilidade vascular, deposição subendotelial de proteínas e modificação do LDL-colesterol e inativação do NO²⁰.

É bem conhecido que o tabagismo é um importante fator de risco modificável para o processo aterosclerótico e a trombose²¹. Considerando-se que mais de 4.000 substâncias são descritas na combustão incompleta do cigarro, apenas o monóxido de carbono e a nicotina têm sido considerados candidatos

mais importantes na disfunção endotelial. Os efeitos observados com a fumaça do cigarro são o aumento no número de células endoteliais lesadas e a presença de alterações morfológicas dentro do endotélio. Vários estudos que avaliaram o impacto do tabagismo têm demonstrado uma função endotelial prejudicada ou diminuída em diferentes populações e faixas etárias, tanto em fumantes ativos quanto passivos^{9,21,22} confirmando uma redução na vasodilatação mediada pelo fluxo após a exposição ao cigarro.

Quando nós analisamos o impacto da hipertensão, este foi muito mais impressionante. Os pacientes hipertensos tiveram uma redução de 40% na DMF, quando comparados com indivíduos normotensos, e a associação do tabagismo causou uma redução na DMF de 36,8%, similar àquela encontrada em pacientes que eram apenas hipertensos, sugerindo que níveis elevados de pressão arterial são mais relevantes no desenvolvimento da disfunção endotelial que o uso isolado de tabaco.

Portanto, ou através de uma menor disponibilidade de NO ou por sua associação com alterações na célula muscular lisa vascular, o papel da hipertensão arterial mostrou-se mais importante na disfunção endotelial, como demonstrado em outros estudos prévios da literatura^{23,24}.

Outra condição associada, que nesse momento mostrou um impacto adicional e negativo sobre a resposta endotelial, foi a presença do diabetes melito tipo 2. Essas alterações na resposta endotelial podem envolver uma lesão vascular global precoce representada não apenas pela falta de resposta do endotélio para liberação de NO, mas também uma deficiência da célula muscular lisa traduzida por uma menor capacidade de vasodilatação.

O achado mais relevante foi que a associação de hipertensão e diabetes melito causou o maior impacto na resposta vasodilatadora, com uma diminuição de 62% na DMF e de 65,1% na DEI.

Nós devemos, no entanto, ressaltar que esses dados foram obtidos enquanto os pacientes estavam em uso de tratamento farmacológico, e que eles representam os pacientes da prática clínica diária, isto é, pacientes com controle insatisfatório da pressão arterial e/ou níveis de glicemia. Tais pacientes estão, dessa forma, expostos a um risco maior de desenvolver complicações cardiovasculares, a despeito do tratamento farmacológico em uso, pois a disfunção endotelial *per se* é considerada um evento aterosclerótico inicial ou precoce, e a associação com outras condições clínicas, como hipertensão e diabetes melito, promove aumento da lesão em nível vascular, endotelial. Esses achados são coincidentes com alguns estudos clínicos em populações de risco, como o estudo HOT²⁵ e o estudo UKPDS²⁶, em que o controle rigoroso da pressão arterial é fortemente recomendado para redução de eventos cardiovasculares.

Com relação às alterações cardíacas, pudemos observar que, principalmente nos pacientes hipertensos fumantes e em menor proporção nos pacientes hipertensos diabéticos, já havia alterações estruturais e mesmo funcionais discretas, sugerindo a importância da disfunção endotelial como um evento precoce para o desenvolvimento das complicações cardiovasculares.

Em resumo, o presente estudo mostrou que pacientes com fatores de risco para doença aterosclerótica, incluindo tabagismo, diabetes melito e hipertensão, apresentam uma



progressiva perda da capacidade de vasodilatação, ou em outras palavras, uma progressiva disfunção endotelial, representada tanto por uma deficiência de resposta do endotélio à vasodilatação quanto por uma alteração no relaxamento da musculatura lisa vascular em face da oferta exógena de nitrato. A associação desses fatores, especialmente hipertensão e diabetes melito, tende a promover uma piora significativa e adicional na função endotelial.

Além disso, foi possível observar uma alteração na função diastólica e na espessura do ventrículo esquerdo. Todas essas alterações podem envolver diversas condições, tais como estresse pressórico, resistência à insulina e a própria hipertensão arterial, que acabam por convergir para produzir alterações pré-clínicas funcionais e anatômicas no sistema cardiovascular e podem resultar em complicações cardiovasculares mais precoces em pacientes hipertensos.

Referências bibliográficas

1. MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 43, p. 109–142, 1991.
2. YANAGISAWA, M.; KURIHARA, H.; KIMURA, S.; TOMOBE, Y.; KOBAYASHI, M.; MITSUY, Y.; YAZAKI, Y.; GOTO, K.; MASAKI, T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. **Nature**, v. 332, n. 6163, p. 411–415, 1988.
3. CELERMAJER, D.S.; SORESENSEN, K.E.; GOOCH, V.M.; SPIEGELHALTER, D.J.; MILLER, O.I.; SULLIVAN, I.D.; LLOYD, J.K.; DEANFIELD, J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, p. 1111–1115, 1992.
4. IYAMA, K.; NAGANO, M.; YO, Y.; NAGANO, N.; KAMIDE, K.; HIGAKI, J.; MIKAMI, H.; OGIHARA, T. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. **Hypertension**, v. 132, p. 779–782, 1996.
5. MCVEIGH, G.E.; BRENNAN, G.M.; JOHNSTON, G.D.; MCDERMOTT, B.J.; MCGRATH, L.T.; HENRY, W.R.; ANDREWS, J.W.; HAVES, J.R. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 35, p. 771–776, 1992.
6. CELERMAJER, D.S.; ADAMS, M.R.; CLARKSON, P.; ROBINSON, J.; MCCREDIE, R.; DONALD, A.; DEANFIELD, J.E. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 150–154, 1996.
7. ANDERSON, T.J.; UEHATA, A.; GERHARD, M.D.; MEREDITH, I.T.; KNAB, S.; DELAGRANGE, D.; LIEBERMAN, E.H.; GANZ, P.; CREAGER, M.A.; YEUNG, A.C.; SELWYN, A.P. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 26, p. 1235–1241, 1995.
8. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Brazilian Societies of Hypertension, Cardiology and Nephrology, 4. 2002.
9. ANDERSON, T.J.; GERHARD, M.D.; MEREDITH, I.T.; CHARBONNEAU, F.; DELAGRANGE, D.; CREAGER, M.A.; SELWYN, A.P.; GANZ, P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Am. J. Cardiol.**, v. 75, p. 71B–74B, 1995.
10. PIGNOLI, P.; TREMOLI, E.; POLI, A.; ORESTE, P.; PAOLETTI, R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**, v. 74, p. 1399–1406, 1986.
11. GARIEPY, J.; SIMON, A.; MASSONNEAU, M.; LINHART, A.; LEVENSON, J. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. PCVMEIRA Group. **Prevention Cardio-vasculaire en Medecine du Travail. Atherosclerosis**, v. 113, n. 2, p. 141–151, 1995.
12. GARIEPY, J.; MASSONNEAU, M.; LEVENSON, J.; HEUDES, D.; SIMON, A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. Groupe de Prévention Cardio-vasculaire en Médecine du Travail. **Hypertension**, v. 22, p. 111–118, 1993.
13. LUDWIG, M.M.; JÖRGER, U.; LUND, S.; STUMPE, K.O. Divergent responses of common carotid artery intimal-media thickness to high blood pressure and hypercholesterolemia in relation to age. **J. Hypertens.**, v. 11, Suppl 5, p. S130–S131, 1993.
14. British Standards Institution: Precision of Test Methods: 1. Guide for the Determination and Reproducibility for a Standard Test Method (BS 5497, part 1), London: British Standards Institution; 1979.
15. SASS, C.; HERBETH, B.; CHAPET, O.; SIEST, G.; VISVIKIS, S.; ZANNAD, F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. **J. Hypertens.**, v. 16, p. 1593–1602, 1998.
16. CAI, H.; HARRISON, D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. **Circ. Res.**, v. 87, p. 840–844, 2000.
17. TOMASIAN, D.; KEANEY, J.F. JR.; VITA, J.A. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. **Cardiovasc. Res.**, v. 47, n. 3, p. 426–435, 2000.
18. FERRANNINI, E.; BUZZIGOLI, G.; BONADONNA, R.; GIORICO, M.A.; OLEGGINI, M.; GRAZIADEI, L.; PEDRINELLI, R.; BRANDI, L.; BEVILACQUA, S. Insulin resistance in essential hypertension. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, p. 350–357, 1987.
19. WOLFF, S.P.; DEAN, R.T. Glucose autooxidation and protein modification: the potential role of autoxidative glycosylation in diabetes. **Biochem. J.**, v. 245, n. 1, p. 234–250, 1987.
20. AKBARI, C.M.; LOGERFO, F.W. Diabetes and peripheral vascular disease. **J. Vasc. Surg.**, v. 30, p. 373–384, 1999.
21. CELERMAJER, D.S.; SORESENSEN, K.E.; GEORGAKOPOULOS, D.; BULL, C.; THOMAS, O.; ROBINSON, J.; DEANFIELD, J.E. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. **Circulation**, v. 88, p. 2149–2155, 1993.
22. WOO, K.S.; ROBINSON, J.T.C.; CHOOK, P.; ADAMS, M.R.; YIP, G.; MAI, Z.J.; LAM, C.W.; SORESENSEN, K.E.; DEANFIELD, J.E.; CELERMAJER, D.S. Differences in the Effect of Cigarette Smoking on Endothelial Function in Chinese and White Adults. **Ann. Intern. Med.**, v. 127, n. 5, p. 372–375, 1997.
23. TADDEI, S.; VIRDIS, A.; MATTEI, P.; GHIADONI, L.; FASOLO, C.B.; SUDANO, I.; SALVETTI, A. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. **Hypertension**, v. 29, n. 3, p. 736–743, 1997.
24. RIZZONI, D.; PORTERI, E.; CASTELLANO, M.; BETTONI, G.; MUTESAN, M.M.; TIBERIO, G.; GIULINI, S.M.; ROSSI, G.; BERNINI, G.; AGABIT-ROSER, E. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. **Hypertension**, v. 31, part 2, p. 335–341, 1998.
25. HANSSON, L.; ZANCHETTI, A.; CARRUTHERS, S.G.; DAHLOF, B.; ELMFELDT, D.; JULIUS, S.; MENARD, J.; RAHN, K.H.; WEDEL, H.; WESTERLING, S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT study group. **Lancet**, v. 351, n. 9118, p. 1755–1762, 1998.
26. UK Prospective Diabetes Study Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. **BMJ**, v. 317, p. 703–713, 1998.



AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Obesidade e hipertensão

Obesity and hypertension

Autoras:

Alessandra C. Goulart

Médica Assistente do Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da FMUSP e Dra. pela Disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP

Isabela J. M. Benseñor*

Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Palavras-chave: obesidade, hipertensão arterial sistêmica, epidemiologia, risco cardiovascular, índice de massa corpórea.

Key words: obesity, systemic hypertension, epidemiology, cardiovascular risk, body mass index

Resumo

Atualmente no mundo há mais de um bilhão de adultos com sobrepeso (índice de massa corpórea - IMC de 25 a 29,9 kg/m²), e dentre esses pelo menos 300 milhões já podem ser considerados obesos (IMC = 30 kg/m²). Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que, o ganho de peso é um importante contribuinte para a elevação dos níveis pressóricos.

Apesar da variação em diferentes populações, devidas diferenças étnico-raciais e culturais, estima-se que aproximadamente 75 e 65 % dos casos de hipertensão arterial, em homens e mulheres, respectivamente possam ser diretamente atribuídos ao sobrepeso e obesidade.

Os prováveis mecanismos subjacentes para o desenvolvimento da HAS associada ao excesso de peso referem-se à retenção de sódio, associada aos aumentos de resistência vascular, volume sanguíneo e sobrecarga cardíaca.

Frente à progressão da epidemia de obesidade em todo mundo, e conseqüente doenças relacionadas, como a hipertensão arterial e alterações metabólicas, é de suma importância o reconhecimento e abordagem dos indivíduos com excesso de peso através de mudanças de estilo de vida, como instituição da prática de exercícios e reeducação alimentar.

***Endereço para correspondência:**

E-mail: isabensenor@hcnet.usp.br

Recebido em 15/09/2005. Aceito em 13/12/2005.

Abstract

At present worldwide, there are more than one billion overweight (body mass index – BMI 25–29.9 kg/m²) and these at least 300 million can even be considered obese (BMI = 30 kg/m²).

Many epidemiologic studies have demonstrated that, weight gain is a very important factor that contributes to the elevation of blood pressure levels. Even considering the variation among diverse population, it's estimated that approximately 75 and 65 % of hypertensive cases, in men and women, respectively, could be attribute to overweight and obesity.

The possible mechanism responsible for the development of systemic hypertension (SH) related with overweight are caused by the retention of sodium, associated with increase of vascular resistance, blood volume and cardiac overload.

Considering the progression of the global obesity epidemic and associated diseases, such as hypertension and metabolic alterations, it's is very important to recognize and treat people who are overweight through changes of lifestyle, such as practicing physical exercise and diet reeducation.

Introdução

A carga global de doenças crônicas tem aumentado em todo o mundo, inclusive nos países com economias em desenvolvimento. Segundo estatísticas recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), os estados pré-mórbidos associados à obesidade, as doenças cardiovasculares, o diabetes melito e certos tipos de câncer, são responsáveis por aproximadamente 59% das 5,6 milhões de mortes que ocorrem globalmente, a cada ano¹.

A associação entre excesso de peso e risco de doenças crônicas é bastante conhecida. O sobrepeso e a obesidade podem causar vários efeitos metabólicos adversos nos níveis pressóricos, além de estarem relacionados aos aumentos de colesterol total e LDL-colesterol, triglicérides e resistência insulínica¹.

A obesidade associada à hipertensão arterial representa uma potencialização do risco cardiovascular. Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que o ganho de peso é um importante contribuinte para a elevação dos níveis pressóricos. Torna-se, portanto, essencial o entendimento dessa imbricada relação e suas implicações para o indivíduo com excesso de peso e obesidade.

Epidemia da obesidade

Atualmente no mundo há mais de um bilhão de adultos com sobrepeso (índice de massa corpórea – IMC de 25 a 29,9



kg/m²), e dentre esses pelo menos 300 milhões já podem ser considerados obesos (IMC = 30 kg/m²).

Nos EUA, segundo estimativas do Centro Nacional de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a obesidade apresentou um aumento surpreendente de 74% em uma década, desde 1991, e cresceu, em apenas um ano (2001 a 2002), 5,6%².

Segundo resultados do Estudo Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES), realizado na população com faixa etária entre 20 e 74 anos no período compreendido entre 1999 e 2002, 65% dos indivíduos foram caracterizados como tendo sobrepeso e 31%, como obesos³. A prevalência de obesidade entre as mulheres, no ano de 2001, foi estimada em 33%⁴. Estimativas anuais americanas relatam 300 mil casos de mortes em adultos relacionadas à obesidade⁴.

A prevalência de obesidade aumentou entre 10% e 40% na maioria dos países europeus nos últimos dez anos, principalmente entre as mulheres do Sul e Leste Europeus³. Dados recentes sugerem estimativas da prevalência de obesidade em torno de 10% a 20% para a população masculina e 10% a 25% para a feminina¹.

Em países da região oeste do Pacífico foram demonstrados também níveis ascendentes de sobrepeso e obesidade. Prevalências muito menores que as observadas na maior parte dos países são verificadas no Japão e na China, apesar da tendência crescente nas últimas décadas. Nos anos 90, as maiores cifras de obesidade foram observadas na população feminina, acima de 20 anos de idade, em ambos os países, e eram em torno de 2,6% e 1,64% respectivamente³.

Na região oeste da Samoa urbana, no mesmo período, mais de 75% da população foi considerada obesa, novamente com predomínio entre as mulheres acima de 25 anos (59,2%)¹.

A maioria dos países africanos convive atualmente mais com a desnutrição como problema de saúde pública do que com o sobrepeso; exceção se faz para alguns países que englobam regiões com população de alto poder aquisitivo, como a República Sul-Africana, que apresenta altas prevalências de obesidade entre as mulheres negras (44%)³.

O Caribe e a América Latina vêm apresentando aumentos crescentes de sobrepeso e obesidade, principalmente nas regiões mais desenvolvidas, com predomínio entre a população feminina⁵. As menores prevalências foram encontradas em países mais pobres, como Haiti, Bolívia e Honduras⁶.

Segundo dois grandes inquéritos nutricionais probabilísticos de âmbito nacional, realizados em 1974–75 e 1989 nas cinco macro-regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul, excluindo as regiões pouco povoadas do Norte), denominados, respectivamente, Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) e Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN), o problema do peso abaixo da normalidade (IMC < 18,5 kg/m²) em adultos no geral, observado na primeira pesquisa, se inverteu na segunda. Em 1975 a prevalência de indivíduos com baixo peso excedia a de obesos em uma vez e meia; em 1989 a prevalência de obesos superou a de baixo peso em mais de duas vezes⁷.

Dados do ENDEF revelaram prevalências de obesidade (IMC = 30 kg/m²) em torno de 6,0% em mulheres e 2,1% entre os homens⁸.

Segundo a PNSN, a prevalência de obesidade aumentou em 100% na população masculina (4,1%) e em torno de 70% na feminina (10,9%). Na Pesquisa de Padrões de Vida foi observada tendência ainda crescente do excesso de peso, mas em menor escala, principalmente na população feminina. As prevalências observadas nesse período foram de 6,4% e 12,4% entre homens e mulheres brasileiros respectivamente⁸.

Dados recentes da última pesquisa, que englobou as cinco macro-regiões brasileiras, realizada em 2002–03, denominada Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), revelaram que o excesso de peso, em adultos, excedeu em oito vezes o déficit de peso na população feminina e em quinze vezes o dos homens⁹. Entre os adultos envolvidos na pesquisa, maiores de 20 anos, 4% foram considerados com baixo peso, 40,6 % com excesso de peso, e dentre esses aproximadamente 27 % foram diagnosticados como obesos⁹.

Em 2003 as prevalências gerais de obesidade para homens e mulheres, respectivamente, foram de 8,9% e 13%⁹.

Hipertensão arterial e obesidade

A progressão da obesidade observada principalmente desde a última década provavelmente vem colaborando para o aumento da prevalência da hipertensão arterial em todo o mundo. Estima-se que em torno de 29% da população seja hipertensa (pressão arterial sistólica = 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica = 90 mmHg, ou em uso de medicação anti-hipertensiva)¹⁰.

O risco de desenvolver doenças crônico-degenerativas, como as cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e dislipidemia parece se elevar progressivamente quando o IMC atinge níveis superiores a 25 kg/m², com medidas de circunferência abdominal acima de 94 cm para homens e superiores a 80 cm para mulheres, e geralmente com valores de relação cintura-quadril acima de 0,85 para mulheres e acima de 1,0 para os homens^{10,11}.

Apesar da variação em diferentes populações, e das devidas diferenças étnico-raciais e culturais, estima-se que aproximadamente 75% e 65 % dos casos de hipertensão arterial, em homens e mulheres respectivamente, possam ser diretamente atribuídos ao sobrepeso e à obesidade¹⁰.

Vários estudos transversais e prospectivos sugerem uma relação positiva entre obesidade e hipertensão, além de seu aparecimento concomitante entre os indivíduos não-obesos^{13,14}.

Segundo dados do NHANES III, a prevalência de hipertensão arterial, ajustada por idade, em adultos com IMC = 30 kg/m² é de 38,4% em homens e 32,2% para a população feminina. Em indivíduos com IMC < 25 kg/m² as prevalências observadas foram bem menores, tanto para homens (18,2%) como para mulheres (16,5%). Os riscos relativos entre obesos, em comparação com os não-obesos foram de 2,1 e 1,9 para homens e mulheres respectivamente¹⁴.

Em uma das amostras populacionais analisadas através do Estudo Internacional relacionado à homeostase do sal e da pressão arterial (INTERSALT), que incluiu mais de 100 mil homens e mulheres, reportou que 10 kg excedentes no peso corpóreo estavam relacionados a um aumento de 3 mmHg na pressão sistóli-



ca e 2,3 mmHg na diastólica. Essas cifras pressóricas se traduziram em um risco estimado aumentado para doenças cardiovasculares de 12% e 24% para acidente vascular cerebral^{15,16}.

A relação entre excesso de peso e hipertensão arterial nos últimos anos vem se tornando bastante evidente também em países em desenvolvimento.

Um estudo prospectivo conduzido em Eritréia, na África, com 2.352 indivíduos entre 15 a 64 anos, demonstrou 15,9% de hipertensão arterial, com predomínio nas áreas urbanas (16,4%), em comparação com as rurais (14,5%). O IMC, por sua vez, esteve associado positivamente às pressões arteriais sistólicas, diastólicas e médias, sendo esse efeito maior na amostra masculina¹⁷.

Amostras populacionais brasileiras revelam prevalências gerais em torno de 15% a 30%, com predomínio entre as classes sociais mais desfavorecidas, moradoras de áreas urbanas^{8,19}.

Analisando-se a relação entre excesso de peso e hipertensão arterial, as estatísticas brasileiras demonstram associações similares às já descritas por outros estudos internacionais.

Em um estudo populacional realizado no Rio de Janeiro com 1.272 adultos, a prevalência de hipertensão arterial aumentou 2,4 vezes quando o IMC aumentou de menos de 25 para mais de 30 kg/m² ²⁰.

Uma pesquisa com quase 500 indivíduos com sobrepeso e obesos demonstrou um aumento progressivo de hipertensão arterial com o aumento do IMC. No geral 43% de hipertensão arterial foi detectada nessa amostra, 23% entre os indivíduos com IMC entre 25–29,9 kg/m², aumentando para 67% em pacientes com índice de massa corpórea acima de 40 kg/m² ²¹.

Apesar de a maioria dos dados de literatura estabelecer relações de risco entre obesidade e sobrepeso com base no índice de massa corpórea (IMC), muitos sugerem que a obesidade regional, baseada na circunferência abdominal ou na relação cintura-quadril, está mais associada à hipertensão arterial^{22–24}.

Alguns estudos sugerem inclusive o uso da relação cintura-quadril como medida complementar ao índice de massa corpórea e circunferência abdominal para prever o risco de hipertensão arterial²².

Um estudo europeu, de corte transversal, populacional com quase 10 mil mulheres e 12 mil homens, entre 45 e 79 anos, identificou uma relação de linearidade entre a relação cintura-quadril e os níveis pressóricos em ambos os sexos, independentemente de idade, IMC e outras variáveis confundidoras²³.

Um estudo brasileiro com mais de 1.000 mulheres, entre 20 e 69 anos, verificou uma razão de risco (OR) aumentada para desenvolver hipertensão arterial (OR = 6,2; p < 0,001) entre as pacientes com circunferência abdominal (CA) acima de 80 cm, em comparação com as mulheres com CA < 80 cm. Essa diferença de risco manteve-se estatisticamente significativa, mesmo após o ajuste pelas variáveis de confusão²⁴.

Além da relação bem estabelecida entre obesidade e hipertensão arterial, sabe-se que a perda de peso contribui para a diminuição dos níveis pressóricos, com conseqüente redução do risco cardiovascular²⁵.

Segundos dados de uma metanálise, a perda de peso de um quilograma está associada com uma diminuição de 1,2 a 1,6 mmHg na pressão sistólica e 1 a 1,3 mmHg na pressão diastólica²⁶.

Um dos estudos baseados na coorte de Framingham avaliou os efeitos da perda de peso a longo prazo em relação ao risco de desenvolver hipertensão arterial entre os indivíduos com sobrepeso²⁷. Após o ajuste pelas variáveis sexo, educação, IMC de base, altura, atividade física, tabagismo e ingestão alcoólica, a perda de peso acima de 6,8 kg ou mais resultou numa diminuição do risco de hipertensão arterial, a longo prazo, de 22% a 29%. A perda sustentada de peso resultou em uma redução de 22% no risco de hipertensão arterial entre os indivíduos entre 30 a 49 anos e de 26% entre os mais velhos (50–65 anos). Essa redução do risco foi reforçada após o ajuste pela prevalência de câncer e doenças cardiovasculares, que ocorreram durante o seguimento²⁷.

Apesar das evidências constatadas através de vários estudos, relações enviesadas entre excesso de peso e obesidade às vezes podem ocorrer por mensurações falsamente elevadas dos níveis pressóricos. Isso se deve a problemas técnicos relacionados ao tamanho do manguito do esfigmomanômetro e circunferência do braço de um indivíduo com obesidade, geralmente quando o manguito não perfaz 2/3 do diâmetro do braço do paciente²⁸.

Fisiopatologia da hipertensão arterial associada à obesidade

Apesar da bem documentada associação entre hipertensão arterial e obesidade, o verdadeiro processo fisiopatológico que liga essas duas entidades permanece não-totalmente elucidado. Os prováveis mecanismos subjacentes para o desenvolvimento da hipertensão arterial associada ao excesso de peso referem-se à retenção de sódio, associada aos aumentos de resistência vascular, volume sanguíneo e sobrecarga cardíaca. Essa combinação de anormalidades do sistema cardiovascular associada ao excesso de gordura corpórea provavelmente causa uma hiperatividade do sistema nervoso simpático, com aumentos dos níveis de renina-angiotensina-aldosterona e resistência insulínica^{10,25}.

Com poucas exceções os indivíduos com sobrepeso e os obesos estão mais propensos a desenvolver hipertensão arterial, dislipidemia e síndrome metabólica, em comparação com os indivíduos normais. Os portadores de obesidade abdominal freqüentemente apresentam um conjunto de anormalidades, como hipertrigliceridemia, aumento dos níveis de apolipoproteína B, baixos títulos de LDL-colesterol e HDL-colesterol, resistência insulínica com hiperinsulinemia associada e alterações de alguns fatores de coagulação. Esse conjunto de anormalidades conhecido como síndrome metabólica pode ser definido pela presença de três ou mais dentre cinco variáveis: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-colesterol, hiperglicemia de jejum e elevação dos níveis pressóricos²⁹.

Algumas evidências sugerem que a obesidade abdominal está associada a uma circulação sanguínea alterada devido ao ganho de peso. Indivíduos com adiposidade abdominal podem demonstrar menor débito cardíaco e maior resistência periférica em comparação com indivíduos com menor obesidade corporal ou subcutânea^{10,30}.



Apesar de a hipertensão arterial geralmente guardar uma relação direta com a magnitude do ganho de gordura corporal, há uma considerável variabilidade de resposta vascular interindividual relacionada ao excesso de peso. Observa-se que nem todos os indivíduos obesos tornam-se necessariamente hipertensos, provavelmente devido a fatores genéticos envolvidos nessa relação^{10,25}.

Malefícios da associação obesidade–hipertensão arterial

A hipertensão arterial ocasionada pelo excesso de gordura corporal pode resultar em lesões em alguns órgãos-alvo, alterando suas funções¹⁰.

A alteração primária cardíaca deriva geralmente da disfunção ventricular diastólica, a qual ocorre devido à elevação nas pressões de enchimento ventricular pelas sobrecargas de volume e pressão arterial, pelo excesso de peso corporal associado a cifras pressóricas elevadas. Essas alterações de longo prazo podem ocasionar o aumento progressivo das câmaras cardíacas (principalmente à esquerda), gerando a insuficiência cardíaca diastólica^{10,25,30}.

A função endotelial, por sua vez, costuma sofrer alterações devido ao espessamento arterial, por mecanismos não-

totalmente elucidados, e a ação da hiperatividade simpática ocasionada pela obesidade.

Além das lesões diretas sobre o sistema cardiovascular, a obesidade pode alterar a função renal, ocasionando em alguns casos insuficiência renal crônica, provavelmente mediada por alterações vasculares^{10,25}.

Os distúrbios metabólicos relacionados aos lipídeos e à homeostase glicêmica, que correspondem aos aumentos dos níveis de colesterol, triglicérides e hiperinsulinemia, associada ou não a hiperglicemia, são as alterações mais precoces observadas com o excesso de adiposidade corporal e abdominal. Os pacientes com adiposidade visceral podem inclusive produzir citocinas inflamatórias que estariam relacionadas com o aumento de risco cardiovascular^{10,25}.

Considerações finais

Em face da progressão da epidemia de obesidade em todo o mundo, e da conseqüente sobrecarga de doenças crônicas relacionadas, como a hipertensão arterial sistêmica e as alterações metabólicas, é de suma importância o reconhecimento e a abordagem dos indivíduos com excesso de peso propondo mudanças de estilo de vida, como instituição da prática de exercícios e reeducação alimentar.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Global strategy on diet, physical activity and health. <http://www.who.int/dietphysicalactivity>. Acessado em 10/08/2004.
2. US Centers for Disease Control and Prevention. US Obesity grows 74% in a decade. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 289, p. 76–79, 2004.
3. International Task Force. About Obesity. <http://www.obesity.chair.uval.ca/iof.htm>. Acessado em 30/07/2004.
4. American Heart association. 2004. Heart disease and stroke statistics. <http://www.americanheart.org>. Acessado em 30/07/2004.
5. PEÑA, M.; BACALLAO, J. Obesity and poverty. A new public health challenge. 1ª ed. Washington: 2000.
6. MORTORELL, R.; KHAN, L.K.; HUGHES, M.L.; GRUMMER-STRAWN, L.M. Obesity in women from developing countries. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 54, n. 3, p. 247–252, 2000.
7. MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; DE SOUSA, A.L.; POPKIN, B.M. The nutrition transition in Brazil. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 49, n. 2, p. 105–113, 1995.
8. MONTEIRO, C.A.; CONDE, W.L.; POPKIN, B.M. Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. **Public Health Nutr.**, v. 5, n. 1A, p. 105–112, 2002.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. POF 2002–2003. <http://www.ibge.gov.br/2004>. Acessado em 12/12/2004.
10. DAVY, K.P.; HALL, J.E. Obesity and hypertension: two epidemics or one? **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 286, n. 5, p. 803–813, 2004.
11. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases. In: World Health Organization, editor. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Geneva; **Joint WHO/FAO Expert Consultation**, p. 54–60, 2003.
12. Who Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series 1995.
13. NAKURA I. Relationship between change in body mass index and blood pressure in urban residents. **Nippon Koshu Eisei Zasshi**, v. 52, n. 7, p. 607–617, 2005.
14. BROWN, C.D.; HIGGINS, M.; DONATO, K.A.; ROHDE, F.C.; GARRISON, R.; OBARZANEK, E.; ERNST, N.D.; HORAN, M. Body mass index and prevalence of hypertension and dyslipidemia. **Obes. Res.**, v. 8, n. 9, p. 605–619, 2000.
15. DYER, A.R.; ELLIOT, P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. **J. Hum. Hypertens.**, v. 3, p. 299–308, 1989.
16. CUTLER, J.A.; PSATY, B.M.; MACMAHON, S.; FURBERG, C.D. Public health issues in hypertension control: what hypertension arterial been learned from clinical trials. In: LARAGH, J.H.; BRENNER, B.M., ed. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York: Raven Press; 1995, p. 235–270.
17. MUFUNDA, J.; MEBRAHTU, G.; USMAN, A.; NYARANGO P.; KOSIA, A.; GHEBRAT, Y.; OGBAMARIAN, A.; MASJUAN, M.; GEBREMICHAEL, A. The prevalence of hypertension and its relationship with obesity: results from a national blood pressure survey in Eritrea. **J. Hum. Hypertens.**, v. 20, n. 1, p. 59–65, 2005.
18. GUIMARÃES, A.C. Hypertension in Brazil. **J. Hum. Hypertens.**, v. 16, Suppl 1, p. S7–S10, 2002.
19. COUTO, A.; KAISER, S. Manual de hipertensão arterial da Sociedade de Hipertensão arterial do Estado do Rio de Janeiro. 1ª ed. Rio de Janeiro: 2003.
20. KLEIN, C.H.; SILVA, N.A.; NOGUEIRA, A.A.; BLOCH, K.V.; CAMPOS, L.H. Arterial hypertension in Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brazil: II Prevalence. **Cad. Saúde Pública**, v. 11, n. 3, p. 389–394, 1995.
21. CARNEIRO, G.; FARIA, N.A.; RIBEIRO FILHO, F.F.; GUIMARÃES, A.; LERARIO, D.; FERREIRA, S.R.; ZANELLA, M.T. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, n. 3, p. 306–311, 2003.
22. FELDSTEIN, C.A.; AKOPIAN, M.; OLIVIERI, A.O.; KRAMER, A.P.; NASI, M.; GARRIDO, D. A comparison of body mass index and waist-to-hip as indicators of hypertension risk in an urban Argentine population: a hospital-based study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 15, n. 4, p. 310–315, 2005.
23. CANOY, D.; LUBEN, R.; WELCH, A.; BINGHAM, S.; WAREHAM, N.; DAY, N.; KHAW, K.T. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22,090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) study. **J. Hypertens.**, v. 22, n. 11, p. 2067–2074, 2004.
24. OLINTO, M.T.; NACUL, L.C.; GIGANTE, D.P.; COSTA, J.S.; MENEZES, A.M.; MACEDO, S. Waist circumference as determinant of hypertension and diabetes in Brazilian women: population-based study. **Public Health Nutrition**, v. 7, n. 5, p. 629–635, 2004.
25. National Heart, Lung and Blood Institute. Hypertension. <http://www.nhlbi.nih.gov/funding/guidelines>. Acessado em 28/08/05.
26. STAESSEN, J.; FAGRAD, R.; LIJNEN, P.; AMERY, A. Body weight, sodium intake and blood pressure. **J. Hypertens.**, Suppl. v. 7, n. 1, p. S19–S23, 1989.
27. MOORE, L.L.; VISIONI, A.J.; QURESHI, M.M.; BRADLEE, M.L.; ELLISON, R.C.; D'AGOSTINO, R. Weight loss in overweight adults and long-term risk of hypertension: The Framingham Study. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, n. 11, p. 1298–1303, 2005.
28. KARVONEN, M.; ORMA, E.; KEYS, A.; FIDANZA, F.; BROZEK, J. Cigarette smoking, serum cholesterol, blood pressure and body fatness. Observations in Finland. **Lancet**, v. 1, p. 492–494, 1999.
29. POIRIER, P.; DESPRES, J.P. Obesity and cardiovascular disease. **Med. Sci. (Paris)**, v. 19, n. 10, p. 943–949, 2003.
30. BJÖRNTORP P. “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. **Arteriosclerosis**, v. 10, p. 493–496, 1990.



ARTIGO DE REVISÃO

Aspectos fisiológicos da doença cardiovascular na mulher: benefícios do treinamento físico

Physiological aspects of cardiovascular disease in women: exercise training benefits

Autoras:

Maria Cláudia Irigoyen^{*1}, Beatriz D'Agord Schaan², Kátia De Angelis³

1 - Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

2 - Serviço de Medicina Experimental da Unidade de Pesquisa do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, RS

3 - Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, SP

Palavras-chave: doença cardiovascular, mulher, exercício.

Key words: cardiovascular disease, women, exercise.

Resumo

Atualmente, é consenso que existem diferenças sexuais importantes que determinam respostas diferenciadas a alterações fisiológicas ou patológicas do sistema cardiovascular. Os estudos parecem indicar que a mulher apresenta maior proteção cardiovascular do que os homens até a faixa etária de 45–55 anos, período no qual ocorre a menopausa, e a partir do qual o risco cardiovascular na mulher aumenta e torna-se igual ou maior do que no sexo oposto. Estudos em indivíduos do sexo masculino e poucos estudos envolvendo amostras do sexo feminino sugerem que a atividade física regular pode induzir melhoras metabólicas, osteomusculares, autonômicas e cardiovasculares, as quais podem prevenir, retardar ou tratar diferentes doenças. Apesar da escassez

de estudos em mulheres, no momento parece consenso que as mulheres adotem um estilo de vida menos sedentário e que sejam estimuladas a praticar exercícios.

Abstract

Nowadays, it is a consensus that there are important sexual differences that can determine different responses to physiological and pathological alterations of the cardiovascular system. Published data seem to indicate that women have superior cardiovascular protection than men until the age of 45–55, period in which menopause occurs. After the menopause women cardiovascular risk increases and becomes equal or superior to the opposite sex. Studies with males and few studies with females suggest that regular physical activities can induce metabolic, osteo-muscular, autonomic and cardiovascular improvements, which can prevent, delay or help to treat different disease. Despite the lack of cardiovascular studies in women, it is currently a consensus that women should adopt a less sedentary life style and should be stimulated to practice physical exercises.

As doenças cardiovasculares constituem a mais importante causa de morte em ambos os sexos em todas as regiões do país e no mundo ocidental¹. A partir dos anos 60, com sua entrada no mercado de trabalho, e, conseqüentemente, sua maior exposição ao estresse, fumo e maus hábitos alimentares, a taxa de mortalidade devido às doenças cardiovasculares das mulheres rapidamente se elevou. No Brasil, esse índice aumentou de 10% para 25% nos anos 60 e 70². A morte devido às doenças cardíacas é maior em homens (39%) do que em mulheres entre 45 e 64 anos. Entretanto, depois dos 65 anos, a taxa de mortalidade por doenças cardíacas em mulheres ultrapassa a dos homens em 22%³. Sabe-se que os fatores de risco clássicos para doença cardiovascular têm prevalência variada de acordo com a região em que são avaliados: *diabetes mellitus* foi detectado em 4% da população de Campinas em São Paulo², mas em 7% da população do Estado do Rio Grande do Sul⁴; sobrepeso e obesidade em 44% e 55%, inatividade física em 49 e 71%, hipertensão arterial em 23% e 32%, hipercolesterolemia em

*Endereço para correspondência:

Unidade de Hipertensão – InCor, HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 – São Paulo – SP
Fax: (11) 3085-7887 – E-mail: hipirigoyen@incor.usp.br

Financiado pela FAPESP, CNPq e Fundação Zerbini
Recebido em 15/09/2005. Aceito em 13/12/2005.



41% e 56% e fumo em 21% e 34% dessas populações respectivamente. É importante enfatizar ainda que, no estudo realizado em Campinas, dois importantes fatores de risco para a doença cardiovascular – a hipercolesterolemia e a hipertensão – foram mais prevalentes em mulheres do que em homens².

É interessante notar que houve redução das taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares nas últimas décadas nos países ocidentais, inclusive no Brasil, porém esse declínio nos eventos é mais eminente nos homens do que nas mulheres⁵. No Brasil um importante estudo populacional demonstrou que em algumas capitais a incidência de morte em mulheres por doença isquêmica do coração era uma das mais elevadas do mundo⁶.

Nas mulheres há um aumento exponencial de eventos cardiovasculares em idades mais avançadas, em comparação com homens⁵. O início da equivalência nas taxas de eventos cardiovasculares entre os sexos coincide com o advento da menopausa, conseqüentemente da privação estrogênica⁷, motivo pelo qual tem sido atribuído um papel cardioprotetor aos estrogênios⁸. De fato, mulheres de mesma faixa etária são duas a três vezes mais acometidas por doenças cardiovasculares após a menopausa (1:3) em comparação com a pré-menopausa (1:9). Outro ponto importante, conforme Schouw *et al.*⁹ é que quanto mais cedo ocorre a menopausa, maior o risco de eventos cardíacos. Hoje é consenso que a menopausa é uma fase na qual observa-se redução na capacidade de exercício, na força muscular e na massa óssea da mulher, bem como aumento do peso corporal e da prevalência de diabetes, de osteoporose e de doenças cardiovasculares, conforme já citado¹⁰. Em um estudo recente Vittinghoff *et al.*¹¹ demonstraram a importância de 11 fatores de risco para infarto agudo do miocárdio em mulheres pós-menopáusicas, entre eles a redução dos níveis de atividade física, o diabetes, os níveis de pressão arterial e dos lipídios plasmáticos.

Regulação cardiovascular na mulher: controle autonômico e alterações metabólicas

Muitos dos fatores de risco para doenças cardiovasculares citados acima estão intimamente relacionados a alterações no controle do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular. Nas doenças cardiovasculares, as alterações da atividade simpática são mais conhecidas e estudadas que as da parassimpática, constituindo as mais fortes evidências da disfunção autonômica cardiovascular¹². Entretanto, existe um consenso de que a função vagal (parassimpática) preservada é benéfica na manutenção da pressão arterial em valores normais, o que protege órgãos como o coração, os rins e o cérebro de lesões decorrentes das grandes oscilações da pressão arterial¹³. Kuo *et al.*¹⁴ demonstraram que mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos apresentavam maior atividade parassimpática do que os homens, os quais apresentavam uma hiperatividade simpática em relação ao sexo oposto, sugerindo uma proteção cardiovascular do sexo feminino até essa faixa etária.

Além da medida da modulação tônica do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular, a modulação reflexa desse sistema através da avaliação da sensibilidade dos pressorreceptores arteriais é uma excelente medida de função autonômica. Recentemente, o controle reflexo da circulação comandado pelos pressorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular. O estudo ATRAMI (“Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction”) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da variabilidade da frequência cardíaca na mortalidade cardíaca pós infarto do miocárdio, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares¹⁵. Huikuri *et al.*¹⁶ demonstraram uma sensibilidade barorreflexa significativamente menor em mulheres saudáveis de meia-idade, em relação a homens nas mesmas condições, concluindo que a responsividade barorreflexa estava atenuada, apesar da atividade parassimpática mostrar-se aumentada no sexo feminino. Laitinen *et al.*¹⁷ demonstraram que 24% das mulheres com mais de 40 anos de idade apresentavam uma marcada diminuição na sensibilidade barorreflexa, confirmando que a idade e o gênero têm um significativo impacto no controle do sistema nervoso autônomo sobre a função cardiovascular.

Estudos recentes têm demonstrado que os polimorfismos gênicos podem estar envolvidos na resposta autonômica a estímulos fisiológicos. Trombetta *et al.*¹⁸ mostraram que o polimorfismo do gene do receptor beta-2-adrenérgico estava associado a alterações na resposta vasodilatadora ao teste de estresse mental e ao exercício de preensão manual (“handgrip”) em mulheres saudáveis. De forma semelhante, Ueno *et al.*¹⁹ evidenciaram que o polimorfismo do gene do receptor alfa-2B-adrenérgico induziu uma redução da resposta autonômica ao exercício de “handgrip” em mulheres obesas normotensas.

Os efeitos decorrentes do climatério sobre a pressão arterial são difíceis de ser avaliados, já que sofrem influências de diversos fatores, tais como envelhecimento, índice de massa corpórea, classe social e tabagismo²⁰. Estudos demonstram que a pressão arterial é mais elevada em homens do que em mulheres até a faixa etária de 60 anos^{21,22}. Após essa fase, a pressão arterial, particularmente a sistólica, aumenta nas mulheres e a hipertensão torna-se mais prevalente²², ou pelo menos igualmente prevalente em homens e mulheres, sugerindo que os hormônios ovarianos podem ter influência sobre os níveis pressóricos das mulheres pré-climatéricas, e que a sua falta pode relacionar-se com o aumento da pressão arterial em mulheres após a menopausa²³. Existem evidências de que após a menopausa desaparece o predomínio parassimpático cardíaco em relação a homens de mesma idade, talvez em decorrência das mudanças hormonais características desse período nas mulheres¹⁴. Recentemente demonstramos que a retirada dos ovários em ratas, um modelo experimental de menopausa, induziu aumento do peso corporal, da pressão arterial e redução da sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores. Essas alterações cardiovasculares mostraram correlação positiva com o aumento do estresse oxidativo (desequilíbrio entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes) no coração²⁴.



Além das alterações descritas acima, alterações metabólicas, especialmente obesidade e diabetes, mais prevalentes no climatério e com o aumento da idade, aumentam o risco cardiovascular na mulher. A coexistência de diabetes e hipertensão arterial é muito comum, sendo que mais de 60 % das pessoas que têm diabetes tipo 2 apresentam hipertensão essencial, independentemente da idade ou da presença de obesidade²⁵. É importante enfatizar que o diabetes dobra o risco de desenvolvimento das doenças cardiocirculatórias no homem e triplica nas mulheres²⁶. Estudo prospectivo observacional de 18 anos mostrou recentemente que os indivíduos com diabetes sem infarto prévio e sem diabetes com infarto prévio têm risco semelhante de morte por doença cardiovascular. No entanto, esse risco é maior nas mulheres que têm diabetes sem qualquer evidência de doença cardiovascular²⁷.

Estudos transversais e prospectivos evidenciaram que a obesidade também está associada a níveis pressóricos mais elevados e, conseqüentemente, a maior risco cardiovascular^{28,29,30}. Estudos em mulheres obesas pré-menopáusicas mostraram aumento da atividade nervosa simpática muscular e da condutância vascular do antebraço em comparação com mulheres não-obesas de mesma idade, sugerindo que tais alterações poderiam contribuir para a elevação da pressão arterial em presença de obesidade. É possível que esse aumento esteja associado com a atividade simpática aumentada em mulheres obesas quando comparadas com não-obesas³¹. De fato, vários estudos demonstram que a redução de peso corporal associa-se a redução dos níveis pressóricos^{32,33}, confirmando a importância da obesidade na fisiopatologia da hipertensão.

Além disso, a obesidade é a alteração fisiológica mais comum na síndrome metabólica, que inclui também hipertensão arterial, dislipidemia e alterações no metabolismo da glicose. Na última definição proposta para a síndrome, pela “International Diabetes Federation”, a obesidade é pré-requisito para que o indivíduo seja diagnosticado como tendo síndrome metabólica³⁴. Estudos vêm evidenciando que a resistência à insulina parece ser o fator chave na patogênese da síndrome metabólica, do diabetes tipo 2 e é um co-fator no desenvolvimento da hipertensão, da dislipidemia e da aterosclerose. Dentre as causas de resistência à insulina destacam-se a obesidade, o sedentarismo e fatores genéticos^{35,36}.

Sedentarismo: um fator de risco cardiovascular

A prática regular de exercícios físicos tem tido pouca aderência da população e o sedentarismo vem despertando como um dos fatores contribuintes para o aumento na ocorrência de doenças cardíacas em todo o mundo. No Estado de São Paulo o sedentarismo é mais prevalente (69%) do que o fumo (38%), a hipertensão (22%), a obesidade (18%) e o alcoolismo (8%)³⁷. O estilo de vida sedentário contribui para os altos custos para a saúde pública de muitos países, já que os tratamentos dos distúrbios degenerativos, como a cardiopatia isquêmica, o diabetes e a hipertensão, são de custo extremamente elevado³⁸. Na última diretriz do NCEP³⁹, reconhece-se

o sedentarismo como importante influência sobre os fatores de risco principais, além de ser ressaltada a necessidade de intervenção terapêutica sobre ele.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o sedentarismo é um fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão e do diabetes⁴⁰. A chance de desenvolvimento de hipertensão em indivíduos sedentários foi estimada em 60–70% maior do que aquela em indivíduos fisicamente ativos⁴¹. Além disso, Yusuf *et al.*⁴² observaram que, apesar de os fatores de risco serem os mesmos para homens e mulheres, o impacto da presença de hipertensão arterial ou *diabetes mellitus* é maior em mulheres do que em homens. Já o fator protetor do exercício e da ingestão moderada de álcool é mais evidente no sexo feminino do que no masculino. Esse estudo ainda demonstrou que os fatores de risco modificáveis representam 94% do risco de infarto agudo do miocárdio na população de mulheres estudadas.

Segundo Hu *et al.*⁴³ a atividade física moderada reduziu significativamente a incidência e o risco de acidente vascular cerebral em 72 mil freiras americanas. Manson *et al.*⁴⁴ verificaram que mulheres pós-menopáusicas que caminhavam ou faziam exercício vigoroso apresentavam reduções substanciais na incidência de eventos cardiovasculares. Ao contrário, o sedentarismo evidenciou-se como preditor de risco cardiovascular. Além disso, é importante salientar que esses autores observaram valores similares de redução de risco com andar e com exercício vigoroso, sugerindo que mesmo níveis reduzidos de atividade física podem diminuir o risco cardiovascular em mulheres. Resultados similares foram também observados entre mulheres brancas e mulheres negras, entre mulheres em grupos de idade e em categorias diferentes de índice de massa corpórea nesse mesmo estudo.

É importante lembrar que a prática regular de exercícios tem um papel favorável na redução de fatores de risco para doenças cardiovasculares, como a dislipidemia⁴⁰, a obesidade, o *diabetes mellitus*⁴⁵ e a hipertensão arterial⁴⁰. De fato, os resultados obtidos ao longo dos anos permitem concluir que o treinamento físico em indivíduos principalmente do sexo masculino, humanos e animais, promove benefícios cardiovasculares e autonômicos importantes, o que tem levado muitos investigadores a sugerir a atividade física regular como uma conduta não-farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias, como o diabetes, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca^{40,45}.

Efeitos fisiológicos do exercício físico em mulheres saudáveis

O incentivo à prática desportiva para as mulheres teve início na década de 30. Isso gerou duas correntes, uma de incentivo, que via o esporte como meio de socialização e prática de atividade física, e outra totalmente contra, que temia quebrar paradigmas sociais e culturais instituídos para cada sexo. Isso fez com que a participação significativa de meninas e mulheres nas competições ocorresse somente 40 anos depois, na década de 70. Estudos têm demonstrado diferenças fisiológicas e funcionais entre homens e mulheres em



resposta ao exercício físico, sugerindo que as diferenças sexuais são o principal fator determinante da capacidade de exercício⁴⁶.

O desempenho atlético do homem é sempre melhor que o da mulher. Isso se deve, em grande parte, ao fato de as mulheres apresentarem menor capacidade aeróbia do que os homens. Estudos sugerem que os valores de VO_2 máximo para mulheres ficam entre 15% a 30% abaixo dos valores observados em homens, mesmo entre atletas. Em geral, a diferença sexual no VO_2 máximo tem sido atribuída à composição corporal e ao conteúdo de hemoglobina. Dessa forma, o homem é capaz de gerar mais energia aeróbia total, porque possui uma massa muscular relativamente maior e menos gordura que a mulher. Assim, os músculos dos homens representam 40% de seu peso, enquanto na mulher o tecido muscular não passa de 33% do peso corporal. Outra hipótese para o menor VO_2 máximo observado no sexo feminino é o débito cardíaco reduzido nas mulheres em comparação com o dos homens, isso devido ao menor volume sistólico ocasionado pela menor massa e volume ventriculares nas mulheres. Depois da puberdade, a massa absoluta do coração é maior em homens do que em mulheres cerca de 15% a 30%. Em relação à função, mulheres jovens possuem melhor função diastólica quando comparadas a homens de mesma idade e, com o envelhecimento, os homens têm uma diminuição na função sistólica que não é observada em mulheres⁴⁷. Além disso, a capacidade de transporte de oxigênio é menor no sexo feminino devido ao nível médio de hemoglobina reduzido, decorrente das menstruações.

Dessa forma, devido a diferenças cardiorrespiratórias entre os sexos, pode-se supor que, no sexo feminino, as respostas e as adaptações fisiológicas agudas ou crônicas ao exercício devem diferir das observadas no sexo masculino. Entre as adaptações cardiovasculares ao treinamento físico, talvez a mais conhecida seja a bradicardia de repouso, que já foi verificada em ratos machos normotensos jovens⁴⁸ ou velhos⁴⁹, em camundongos machos⁵⁰ e em humanos^{51,52}. As razões da redução da frequência cardíaca ainda permanecem controversas. Estudos em ratos jovens demonstram diminuição do tônus vagal, diminuição da atividade simpática e alteração nas células marca-passo⁴⁸, mas em ratos velhos essas alterações não foram evidenciadas, talvez por diminuição do estresse oxidativo⁴⁹ ou hipertrofia cardíaca⁵³. Um estudo de nosso grupo demonstrou que a bradicardia de repouso observada em camundongos machos treinados estava relacionada a um aumento do tônus vagal, acompanhado de redução do tônus simpático⁵⁰. Já o treinamento físico em ratas saudáveis induziu manutenção dos valores de pressão arterial dentro das faixas de normalidade e bradicardia de repouso provavelmente associada à redução no tônus simpático, uma vez que não foram observadas alterações na frequência cardíaca intrínseca e o tônus vagal mostrou-se reduzido após o treinamento físico (dados não-publicados).

Outro benefício observado com o treinamento físico é a melhora na sensibilidade do reflexo dos pressorreceptores, o mecanismo mais rápido de regulação da pressão arterial em humanos⁵⁴, em ratos e camundongos machos^{50,55,56}. Em contraste, ratas fêmeas treinadas não apresentam modificação da

taquicardia enquanto a bradicardia reflexa mostrou-se reduzida (dados não-publicados). Mesmo assim os valores de sensibilidade barorreflexa observados nesse estudo foram maiores nas ratas fêmeas em relação a dados previamente publicados em ratos machos⁵⁷, sugerindo melhor regulação da pressão arterial a curto prazo e, provavelmente, menor risco cardiovascular no sexo feminino em comparação com o masculino.

Gregoire *et al.*⁵⁸ observaram maior variabilidade da frequência cardíaca em mulheres jovens (treinadas e não-treinadas) e de meia-idade (treinadas e não-treinadas) quando comparadas com homens. As jovens não-treinadas e as mulheres de meia-idade (treinadas e não-treinadas) tiveram uma atividade simpática de repouso significativamente menor em relação aos homens nas idades correspondentes. Além disso, as jovens não-treinadas e as de meia-idade treinadas tiveram uma maior atividade parassimpática de repouso do que os seus correspondentes do sexo masculino. Esses dados em conjunto, mesmo indicando melhor modulação autonômica cardiovascular no sexo feminino do que no masculino, não permitem, entretanto, concluir sobre os efeitos do treinamento físico na proteção cardiovascular da mulher, pois outros fatores, como os genéticos, poderiam modular esses resultados.

Efeitos do exercício físico sobre a pressão arterial em mulheres hipertensas

Em mulheres, a hipertensão arterial sistêmica eleva o risco de doença arterial coronariana quatro vezes em comparação com mulheres normotensas, e contribui para aproximadamente 35% dos eventos cardiovasculares e 45% dos infartos do miocárdio não-diagnosticados⁵⁹.

Resultados de trabalhos indicam que o treinamento físico promove redução dos níveis pressóricos em homens e mulheres pré ou pós-menopáusicas^{60,61,62}. Em um estudo com mulheres hipertensas com sobrepeso observou-se que a dieta associada ao treinamento físico dinâmico combinado com o resistido induziu redução do peso corporal e da pressão arterial. Todavia, em um estudo com hipertensas com pequeno sobrepeso (26 kg/m²) não foram observadas alterações significativas na pressão arterial, apesar da redução de peso corporal. Nesse aspecto vale lembrar que a redução dos níveis pressóricos de indivíduos hipertensos pelo treinamento físico não é um achado universal⁶³, sugerindo que existem populações mais ou menos responsivas ao exercício físico. Um dos fatores que pode contribuir para reduzir a pressão arterial é a reversão da atenuação da disfunção barorreflexa após treinamento físico dinâmico em indivíduos hipertensos^{64,65}.

Estudos recentes de nosso laboratório demonstraram que o treinamento físico em um modelo de menopausa em ratas induziu redução do peso corporal, bradicardia de repouso, normalização dos valores de pressão arterial (que estavam elevados nas ratas submetidas à privação estrogênica) e melhora da sensibilidade dos pressorreceptores. Além disso, nesse mesmo estudo evidenciou-se redução do estresse oxidativo e melhora das defesas antioxidantes após o treinamento físico nesse modelo animal de menopausa²⁴. Davy *et al.*⁶⁶



mostraram que mulheres menopáusicas fisicamente ativas têm melhor sensibilidade barorreflexa e variabilidade da frequência cardíaca quando comparadas a mulheres menopáusicas menos ativas. La Rovere *et al.*¹⁵ demonstraram que indivíduos pós-infarto que foram submetidos a um mês de treinamento físico dinâmico, e melhoravam a sensibilidade dos pressorreceptores após esse período, apresentavam uma mortalidade ao longo de dez anos muito menor que indivíduos não-treinados ou treinados que não melhoravam esse reflexo. Além disso, Jurca *et al.*⁶⁷ evidenciaram melhora da variabilidade da frequência cardíaca após treinamento físico em mulheres no climatério.

Sugawara *et al.*⁶⁸, em estudo com mulheres após a menopausa, verificou que o treinamento físico de baixa ou de moderada intensidade melhorou sua complacência arterial. Sabe-se que a redução na complacência arterial resulta no aumento progressivo da pressão arterial sistólica relacionado ao envelhecimento, aumentando também a função ventricular esquerda, diminuindo a pressão diastólica, com isso alterando a perfusão coronariana.

Efeitos do exercício físico sobre a obesidade, a resistência à insulina e o diabetes em mulheres

Estudos em humanos mostram efeitos benéficos em indivíduos com intolerância à glicose que diminuem peso corporal e aumentam sua atividade física, especialmente prevenindo o aparecimento do diabetes nesses indivíduos⁴⁵. Estudos subsequentes na mesma população identificaram relação entre a resposta positiva às mudanças de estilo de vida e polimorfismos em genes que codificam proteínas relacionadas à secreção⁶⁹ e resistência à insulina⁷⁰. Treinamento físico também pode reduzir a resistência à insulina em ratos machos velhos e hipertensos^{49,57}.

Experimentos de nosso grupo evidenciaram que ratos machos com diabetes induzido por estreptozotocina sedentários apresentam atenuação das disfunções cardiovasculares após dez semanas de treinamento físico aeróbio^{71,72}. Loimaala *et al.*⁷³ mostraram que o treinamento físico por 12 meses atenuou a disfunção barorreflexa em pacientes diabéticos do tipo 2. Corroborando esses dados em pacientes, resultados recentes de nosso grupo evidenciaram que o treinamento físico em ratos diabéticos normalizou o reflexo pressorreceptor e quimiorreceptor^{74,75}. Latour *et al.*⁷⁶ evidenciaram que o treinamento físico por oito semanas melhorou a resposta da insulina estimulada pelo teste de tolerância a glicose, sem alterar os níveis reduzidos de estradiol observados após a privação estrogênica em ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos.

Estudos em mulheres no climatério vêm demonstrando que o treinamento físico induz melhora no perfil lipídico prin-

cipalmente em presença de sobrepeso ou dislipidemia⁷⁷. Nesse sentido, Trombetta *et al.*⁷⁸ mostraram que a associação de dieta e treinamento físico atenua a exacerbada atividade nervosa simpática muscular e o aumento da condutância vascular do antebraço em repouso e em exercício em mulheres obesas. Recentemente, Wegge *et al.*⁷⁹ demonstraram que os exercícios aeróbios diários associados a uma dieta rica em fibras e com baixo conteúdo de lipídios melhoraram os perfis metabólicos e lipídicos, reduziram a inflamação e as moléculas de adesão em mulheres após a menopausa.

Uma revisão recente de estudos randomizados e controlados em mulheres na menopausa mostrou os benefícios do exercício no peso corporal, na massa óssea, na força e na resistência muscular, na flexibilidade, no consumo de oxigênio, na pressão arterial e no controle metabólico⁷⁷.

Considerações finais

Durante muitos anos o estudo das doenças cardiovasculares foi focado em indivíduos do sexo masculino ou mesmo em amostras de ambos os sexos. Atualmente, é consenso que existem diferenças sexuais importantes, que determinam respostas diferenciadas a alterações fisiológicas ou patológicas do sistema cardiovascular. Os estudos parecem indicar que a mulher apresenta maior proteção cardiovascular do que os homens até a faixa etária de 45–55 anos, período no qual ocorre a menopausa, e a partir do qual o risco cardiovascular na mulher aumenta e se torna igual ou maior do que no sexo oposto. No entanto, as razões fisiológicas para a proteção da mulher em determinada fase, bem como para o maior risco após o climatério, ainda não estão totalmente esclarecidas. Diferenças no controle autonômico cardíaco, como o predomínio parassimpático, parecem estar envolvidas na redução do risco para eventos cardiovasculares na mulher antes do climatério. Por outro lado, a privação dos hormônios ovarianos tem sido associada à disfunção autonômica – incluindo prejuízo na sensibilidade dos pressorreceptores – ao aumento da pressão arterial e à disfunção endotelial. Além disso, alterações metabólicas, como obesidade, diabetes e dislipidemia, parecem ser fatores importantes para o aumento do risco cardiovascular em mulheres após a menopausa.

Estudos em indivíduos do sexo masculino e poucos estudos envolvendo amostras do sexo feminino sugerem que a atividade física regular pode induzir melhoras metabólicas, osteomusculares, autonômicas e cardiovasculares, as quais podem prevenir, retardar ou tratar diferentes doenças. Dessa forma, parece haver consenso em relação a que as mulheres adotem um estilo de vida menos sedentário e que sejam estimuladas a praticar exercícios⁸⁰. Nesse sentido, é fundamental que se respeitem as habilidades e condições fisiológicas individuais da mulher, prescrevendo-se exercícios dinâmicos e resistidos com duração e intensidade adequadas para que se atinjam os benefícios cardiovasculares desejados.

Referências bibliográficas

1. YUSUF, S.; REDDY, S.; OUNPUU, S.; ANAND, S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*, v. 104, n. 22, p. 2746–2753, 2001.
2. CASTANHO, V.S.; OLIVEIRA, L.S.; PINHEIRO, H.P.; OLIVEIRA, H.C.; DE FARIA, E.C. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. *BMC Public Health*, v. 1, p. 3, 2001.
3. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. STATISTICAL ABSTRACT OF THE UNITED STATES. 117 ed. US Bureau of the Census. Washington: USA, 83p., 1997.
4. GUS, I.; FISCHMANN, A.; MEDINA, C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the Brazilian State of Rio Grande do Sul. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 78, n. 5, p. 478–490, 2002.
5. MOSCA, L.; GRUNDY, S.M.; JUDELSON, D.; KING, K.; LIMACHER, M.; OPARIL, S.; PASTERNAK, R.; PEARSON, T.A.; REDBERG, R.F.; SMITH, S.C. JR.; WINSTON, M.; ZINBERG, S. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation*, v. 99, n. 18, p. 2480–2484, 1999.
6. LOTUFO, P.A. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 70, p. 321–325, 1998.
7. BRENNER, P.F. The menopausal syndrome. *Obstet. Gynecol.*, v. 72, n. 5, Suppl, p. 6S–11S, 1988.
8. STAMPER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, C.H. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N. Engl. J. Med.*, v. 325, n. 11, p. 756–762, 1991.
9. VAN DER SCHOUW, Y.T.; VAN DER GRAAF, Y.; STEYERBERG, E.W.; EIJKEMANS, J.C.; BANGA, J.D. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*, v. 347, n. 9003, p. 714–718, 1996.
10. SOWERS, M.R.; LA PIETRA, M.T. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol. Rev.*, v. 17, n. 2, p. 287–302, 1995.
11. VITTINGHOFF, E.; SHLIPAK, M.G.; VAROSY, P.D.; FURBERG, C.D.; IRELAND, C.C.; KHAN, S.S.; BLUMENTHAL, R.; BARRETT-CONNOR, E.; HULLEY, S. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann. Intern. Med.*, v. 138, n. 2, p. 81–89, 2003.
12. DE ANGELIS, K.; SANTOS, M.S.B.; IRIGOYEN, M. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. *Rev. Soc. Cardiol. Rio Grande do Sul*, v. 3, 2004.
13. SU, D.F.; MIAO, C.Y. Blood pressure variability and organ damage. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v. 28, n. 9, p. 709–715, 2001.
14. KUO, T.B.; LIN, T.; YANG, C.C.; LI, C.L.; CHEN, C.F.; CHOU, P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am. J. Physiol.*, v. 277, n. 6, Pt 2, p. H2233–2239, 1999.
15. LA ROVERE, M.T.; BIGGER, J.T. JR.; MARCUS, F.I.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, v. 351, n. 9101, p. 478–484, 1998.
16. HUIKURI, H.V.; PIKKUJAMSA, S.M.; AIRAKSINEN, K.E.; IKAHEIMO, M.J.; RANTALA, A.O.; KAUMA, H.; LILJA, M.; KESANIEMI, Y.A. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*, v. 94, n. 2, p. 122–125, 1996.
17. LAITINEN, T.; HARTIKAINEN, J.; VANNINEN, E.; NISKANEN, L.; GEELEN, G.; LANSIMIES, E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.*, v. 84, n. 2, p. 576–583, 1998.
18. TROMBETTA, I.C.; BATALHA, L.T.; RONDON, M.U.; LATERZA, M.C.; FRAZZATTO, E.; ALVES, M.J.; SANTOS, A.C.; BRUM, P.C.; BARRETTO, A.C.; HALPERN, A.; VILLARES, S.M.; NEGRÃO, C.E. Gly16 + Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. *J. Appl. Physiol.*, v. 98, n. 3, p. 787–794, 2005.
19. UENO, L.M.; FRAZZATTO, E.S.; BATALHA, L.T.; TROMBETTA, I.C.; DO SO-CORRO BRASILEIRO, M.; IRIGOYEN, C.; BRUM, P.C.; VILLARES, S.M.; NEGRÃO, C.E. Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism and cardiac autonomic nervous system responses to exercise in obese women. *Int. J. Obes. (Lond)*, Oct 25 (epub), 2005.
20. MANHEM, K. Cardiovascular risk in postmenopausal women: what is known and what is unknown. *Hypertension in postmenopausal women*, In: SAFAR, M.; STIMPEL, M.; ZANCHETTA, 1994, p. 3–13.
21. AUGUST, P.; OPARIL, S. Hypertension in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 84, n. 6, p. 1862–1866, 1999.
22. STAMLER, J.; STAMLER, R.; RIEDLINGER, W.F.; ALGERA, G.; ROBERTS, R.H. Hypertension screening of 1 million Americans. Community Hypertension Evaluation Clinic (CHEC) program, 1973 through 1975. *JAMA*, v. 235, n. 21, p. 2299–2306, 1976.
23. STAESSEN, J.A.; GINOCCHIO, G.; THIJS, L.; FAGARD, R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J. Hum. Hypertens.*, v. 11, n. 8, p. 507–514, 1997.
24. IRIGOYEN, M.C.; PAULINI, J.; FLORES, L.J.; FLUES, K.; BERTAGNOLLI, M.; MOREIRA, E.D.; CONSOLIM-COLOMBO, F.; BELLO-KLEIN, A.; DE ANGELIS, K. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension*, v. 46, n. 4, p. 998–1003, 2005.
25. ARAUZ-PACHECO, C.; PARROTT, M.A.; RASKIN, P. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, v. 27, Suppl 1, p. S65–67, 2004.
26. MUIR, A.; SCHATZ, D.A.; MACLAREN, N.K. The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, v. 21, n. 2, p. 199–219, 1992.
27. JUUTILAINEN, A.; LEHTO, S.; RONNEMAA, T.; PYORALA, K.; LAAKSO, M. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*, v. 28, n. 12, p. 2901–2907, 2005.
28. GUS, M.; FUCHS, S.C.; MOREIRA, L.B.; MORAES, R.S.; WIEHE, M.; SILVA, A.F.; ALBERS, F.; FUCHS, F.D. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am. J. Hypertens.*, v. 17, n. 1, p. 50–53, 2004.
29. HUBERT, H.B.; FEINLEIB, M.; MCNAMARA, P.M.; CASTELLI, W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, v. 67, n. 5, p. 968–977, 1983.
30. MIKHAIL, N.; GOLUB, M.S.; TUCK, M.L. Obesity and hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, v. 42, n. 1, p. 39–58, 1999.
31. KUNIOYOSHI, F.H.; TROMBETTA, I.C.; BATALHA, L.T.; RONDON, M.U.; LATERZA, M.C.; GOWDAK, M.M.; BARRETTO, A.C.; HALPERN, A.; VILLARES, S.M.; LIMA, E.G.; NEGRÃO, C.E. Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. *Obes. Res.*, v. 11, n. 11, p. 1411–1419, 2003.
32. GORDON, N.F.; SCOTT, C.B.; LEVINE, B.D. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? *Am. J. Cardiol.*, v. 79, n. 6, p. 763–767, 1997.
33. SJOSTROM, L.; LINDROOS, A.K.; PELTONEN, M.; TORGERSON, J.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; DAHLGREN, S.; LARSSON, B.; NARBRO, K.; SJOSTROM, C.D.; SULLIVAN, M.; WEDEL, H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.*, v. 351, n. 26, p. 2683–2693, 2004.
34. ZIMMET, P.; MAGLIANO, D.; MATSUZAWA, Y.; ALBERTI, G.; SHAW, J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J. Atheroscler. Thromb.*, v. 12, n. 6, p. 295–300, 2005.
35. REAVEN, G.M.; LITHELL, H.; LANDSBERG, L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Eng. J. Med.*, v. 334, p. 374–381, 1996.
36. CONSOLIM-COLOMBO, F.M.; LOPES, H.; BARRETO-FILHO, J.A.S. Hipertensão arterial e obesidade: causa secundária ou sinais independentes da síndrome plurimetabólica? *Rev. Bras. Hipertens.*, v. 9, p. 174–184, 2002.
37. REGO, R.A.; BERARDO, F.A.; RODRIGUES, S.S.; OLIVEIRA, Z.M.; OLIVEIRA, M.B.; VASCONCELOS, C.; AVENTURATO, L.V.; MONCAU, J.E.; RAMOS, L.R. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP. *Rev. Saúde Pub.*, v. 24, p. 277–285, 1990.
38. RIBEIRO, R.A.; MELLO, R.G.B.; MELCHIOR, R.; DILL, J.C.; HOHMANN, C.B.; LUCHESE, A.M.; STEIN, R.; RIBEIRO, J.P.; POLANCZYK, C.A. Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 85, n. 1, p. 3–8, 2005.
39. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001.
40. HARDMAN, A.E. Exercise in the prevention of atherosclerotic, metabolic and hypertensive diseases: a review. *J. Sports Sci.*, v. 14, n. 3, p. 201–218, 1996.
41. HAAPANEN, N.; MIILUNPALO, S.; VUORI, I.; OJA, P.; PASANEN, M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int. J. Epidemiol.*, v. 26, n. 4, p. 739–747, 1997.
42. YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; DARS, T.; AVEZUM, A.; LANAS, F.; MCQUEEN, M.; BUDAJ, A.; PAIS, P.; VARIGOS, J.; LISHENG L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, v. 364, n. 9438, p. 937–952, 2004.
43. HU, F.B.; STAMPER, M.J.; COLDITZ, G.A.; ASCHERIO, A.; REXRODE, K.M.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA*, v. 283, p. 2961–2967, 2000.
44. MANSON, J.E.; GREENLAND, P.; LACROIX, A.Z.; STEFANICK, M.L.; MOUTON, C.P.; OBERMAN, A.; PERRI, M.G.; SHEPS, D.S.; PETTINGER, M.B.; SISCOVICK, D.S. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N. Engl. J. Med.*, v. 347, n. 10, p. 716–725, 2002.
45. TUOMILEHTO, J.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T.T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P.; KEINANEN-KIUKAANNIEMI, S.; LAAKSO, M.; LOUHERANTA, A.; RASTAS, M.; SALMINEN, V.; UUSITUPA, M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, v. 344, n. 18, p. 1343–1350, 2001.



46. SHEEL, A.W.; RICHARDS, J.C.; FOSTER, G.E.; GUENETTE, J.A. Sex differences in respiratory exercise physiology. **Sports Med.**, v. 34, n. 9, p. 567–579, 2004.
47. GRANDI, A.M.; VENCO, A.; BARZIZZA, F.; SCALISE, F.; PANTALEO, P.; FINARDI, G. Influence of age and sex on left ventricular anatomy and function in normals. **Cardiology**, v. 81, n. 1, p. 8–13, 1992.
48. NEGRÃO, C.E.; MOREIRA, E.D.; SANTOS, M.C.; FARAH, V.M.; KRIEGER, E.M. Vagal function impairment after exercise training. **J. Appl. Physiol.**, v. 72, p. 5, p. 1749–1753, 1992.
49. DE ANGELIS, K.L.D.; OLIVEIRA, A.R.; WERNER, A.; BOCK, P.; BELLO-KLEIN, A.; FERNANDES, T.G.; BELLO, A.A.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. **Hypertension**, v. 30, n. 3, Pt 2, p. 767–771, 1997.
50. DE ANGELIS, K.; WICHI, R.B.; JESUS, W.R.; MOREIRA, E.D.; MORRIS, M.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **J. Appl. Physiol.**, v. 96, n. 6, p. 2174–2178, 2004.
51. FRICK, M.H.; KONTTINEN, A.; SARAJAS, H.S. Effects of physical training on circulation at rest and during exercise. **Am. J. Cardiol.**, v. 12, p. 142–147, 1963.
52. KATONA, P.G.; MCLEAN, M.; DIGHTON, D.H.; GUZ, A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. **J. Appl. Physiol.**, v. 52, n. 6, p. 1652–1657, 1982.
53. SIGVARDSSON, K.; SVANFELDT, E.; KILBOM, A. Role of the adrenergic nervous system in development of training-induced bradycardia. **Acta Physiol. Scand.**, v. 101, n. 4, p. 481–488, 1977.
54. MCDONALD, M.P.; SANFILIPPO, A.J.; SAVARD, G.K. Baroreflex function and cardiac structure with moderate endurance training in normotensive men. **J. Appl. Physiol.**, v. 74, n. 5, p. 2469–2477, 1993.
55. BEDFORD, T.G.; TIPTON, C.M. Exercise training and the arterial baroreflex. **J. Appl. Physiol.**, v. 63, n. 5, p. 1926–1932, 1987.
56. NEGRÃO, C.E.; IRIGOYEN, M.C.; MOREIRA, E.D.; BRUM, P.C.; FREIRE, P.M.; KRIEGER, E.M. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. **Am. J. Physiol.**, v. 265, n. 2, Pt 2, p. R365–370, 1993.
57. DE ANGELIS, K.L.D.; GADONSKI, G.; FANG, J.; DALL'AGO, P.; ALBUQUERQUE, V.L.; PEIXOTO, L.R.; FERNANDES, T.G.; IRIGOYEN, M.C. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. **Hypertension**, v. 34, n. 4, Pt 2, p. 768–772, 1999.
58. GREGOIRE, J.; TUCK, S.; YAMAMOTO, Y.; HUGHSON, R.L. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. **Can. J. Appl. Physiol.**, v. 21, p. 6, p. 455–470, 1996.
59. WELTY, F.K. Preventing clinically evident coronary heart disease in the postmenopausal woman. **Menopause**, v. 11, n. 4, p. 484–494, 2004.
60. WHELTON, S.P.; CHIN, A.; XIN, X.; HE, J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Ann. Intern. Med.**, v. 136, n. 7, p. 493–503, 2002.
61. KELLEY, G.A. Aerobic exercise and resting blood pressure among women: a meta-analysis. **Prev. Med.**, v. 28, n. 3, p. 264–275, 1999.
62. SEALS, D.R.; SILVERMAN, H.G.; REILING, M.J.; DAVY, K.P. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. **Am. J. Cardiol.**, v. 80, n. 1, p. 49–55, 1997.
63. HAGBERG, J.M.; PARK, J.J.; BROWN, M.D. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. **Sports Med.**, v. 30, p. 193–206, 2000.
64. BRUM, P.C.; DA SILVA, G.J.; MOREIRA, E.D.; IDA, F.; NEGRÃO, C.E.; KRIEGER, E.M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v. 36, p. 1018–1022, 2000.
65. O'SULLIVAN, S.E.; BELL, C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. **J. Auton. Nerv. System**, v. 81, p. 16–24, 2000.
66. DAVY, K.P.; MINICLIER, N.L.; TAYLOR, J.A.; STEVENSON, E.T.; SEALS, D.R. Elevated heart rate variability in physically active postmenopausal women: a cardioprotective effect? **Am. J. Physiol.**, v. 271, n. 40, p. H455–H460, 1996.
67. JURCA, R.; CHURCH, T.S.; MORSS, G.M.; JORDAN, A.N.; EARNEST, C.P. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. **Am. Heart J.**, v. 147, n. 5, p. e21, 2004.
68. SUGAWARA, J.; HIRONOBU, I.; KOICHIRO, H.; TAKASHI, Y.; KONO, I. Effect of low-intensity aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. **Hypertension**, v. 27, p. 897–901, 2004.
69. LAUKKANEN, O.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J.; VALLE, T.T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P.; KEINANEN-KIUKAANNIEMI, S.; TUOMILEHTO, J.; UUSITUPA, M.; LAAKSO, M. Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetes**, v. 54, n. 7, p. 2256–2260, 2005.
70. LAUKKANEN, O.; PIHLAJAMAKI, J.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J.; VALLE, T.T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P.; KEINANEN-KIUKAANNIEMI, S.; TUOMILEHTO, J.; UUSITUPA, M.; LAAKSO, M. Common polymorphisms in the genes regulating the early insulin signalling pathway: effects on weight change and the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetologia**, v. 47, n. 5, p. 871–877, 2004.
71. DE ANGELIS, K.L.; OLIVEIRA, A.R.; DALL'AGO, P.; PEIXOTO, L.R.; GADONSKI, G.; LACCHINI, S.; FERNANDES, T.G.; IRIGOYEN, M.C. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 33, n. 6, p. 635–641, 2000.
72. DE ANGELIS, K.; SCHAAN, B.D.; MAEDA, C.Y.; DALL'AGO, P.; WICHI, R.B.; IRIGOYEN, M.C. Cardiovascular control in experimental diabetes. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 35, n. 9, p. 1091–1100, 2002.
73. LOIMAALA, A.; HUUKURI, H.V.; KOOBI, T.; RINNE, M.; NENONEN, A.; VUORI, I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 52, n. 7, p. 1837–1842, 2003.
74. DE ANGELIS, K.; HARTHMANN, A.D.; PARENTE COSTA, L.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C. Improvement of circulation control in trained diabetic rats: role of baroreflex sensitivity and blood flow distribution. **Hypertension**, v. 40, p. 407, 2002.
75. PARENTE COSTA, L.; HARTHMANN, A.D.; ARRUDA, P.; DE ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M. Treinamento físico melhora a disfunção quimiorreflexa em ratos diabéticos. **Revista Brasileira de Educação Física**, v. 18, n. 13, p. 293–301, 2004.
76. LATOUR, M.G.; SHINODA, M.; LAVOIE, J.M. Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 90, n. 1, p. 235–241, 2001.
77. ASIKAINEN, T.M.; KUKKONEN-HARJULA, K.; MIILUNPALO, S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. **Sports Med.**, v. 34, n. 11, p. 753–778, 2004.
78. TROMBETTA, I.C.; BATALHA, L.T.; RONDON, M.U.; LATERZA, M.C.; KUNYOSHI, F.H.; GOWDAK, M.M.; BARRETTO, A.C.; HALPERN, A.; VILLARES, S.M.; NEGRÃO, C.E. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 285, n. 3, p. H974–982, 2003.
79. WEGGE, J.K.; ROBERTS, C.K.; NGO, T.H.; BARNARD, R.J. Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. **Metabolism**, v. 53, n. 3, p. 377–381, 2004.
80. MOSCA, L.; APPEL, L.J.; BENJAMIN, E.J.; BERRA, K.; CHANDRA-STROBOS, N.; FABUNMI, R.P.; GRADY, D.; HAAN, C.K.; HAYES, S.N.; JUDEOLSON, D.R.; KEENAN, N.L.; McBRIDE, P.; OPARIL, S.; OUYANG, P.; OZ, M.C.; MENDELSON, M.E.; PASTERNAK, R.C.; PINN, V.W.; ROBERTSON, R.M.; SCHENCK-GUSTAFSSON, K.; SILA, C.A.; SMITH, S.C.Jr.; SOPKO, G.; TAYLOR, A.L.; WALSH, B.W.; WENGER, N.K.; WILLIAMS, C.L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. **Circulation**, v. 109, p. 672–693, 2004.

VI Simpósio de Síndrome Metabólica

12 e 13 de maio de 2006

Centro de Convenções Frei Caneca – São Paulo, SP

Realização:

Departamento de Aterosclerose e Dislipidemia da
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)
Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH)

Pontuação para revalidação do Título de Especialista

SBEM 10 pontos
SBH 7,0 pontos
SBC 5,25 pontos

Informações: Tel.: (11) 3062-1722

E-mail: sindromemetabolica@somaeventos.com.br – Home Page: www.sindromemetabolica.com.br