

*Sociedade
Brasileira
de Hipertensão*

sbh.org.br

ISSN-1809-4260

Julho, Agosto e Setembro de 2010

Ano 13, Volume 13, Número 3

Revista **Hipertensão**

- ☐ Pressão arterial e estresse: implicações no desenvolvimento da hipertensão arterial
- ☐ Discussão de caso clínico: crise hipertensiva, hipertensão resistente e transtorno de ansiedade por hiperaldosteronismo primário
- ☐ Aderência terapêutica
- ☐ Mecanismos hipotensores do exercício físico
- ☐ Crise hipertensiva – aspectos atuais
- ☐ Microalbuminúria na hipertensão arterial primária: significado e valor prognóstico
- ☐ Resumos de artigos publicados na literatura mundial
- ☐ Proteção cardiovascular com telmisartana – um avanço no manejo de pacientes de alto risco





**MICARDIS REDUZ
MORTE CV, IAM E AVC.²**
Óbito por causas cardiovasculares,
infarto do miocárdio e AVC.²



Micardis®
p=0,048

13%

POTÊNCIA E EFICÁCIA
ANTI-HIPERTENSIVA³



PROTEÇÃO
CARDIOVASCULAR¹-³



PROTEÇÃO RENAL⁴,⁵



BENEFÍCIO
METABÓLICO⁶-⁸

Contraindicação: hipersensibilidade à telmisartana ou aos excipientes da fórmula. Interação Medicamentosa: MICARDIS pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos.

MICARDIS® (TELMISARTANA) – uso adulto. Apresentações: caixas com 14 ou 28 comprimidos de 40 ou 80mg. Indicações: hipertensão arterial. Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos com alto risco de doença cardiovascular. Contraindicações: 2º e 3º trimestres de gravidez, amamentação, distúrbios obstrutivos biliares, disfunção hepática grave e incompatibilidade hereditária ou hipersensibilidade à telmisartana ou seus excipientes. Reações adversas: infecções do trato urinário e respiratório, sepsis, ansiedade, reação anafilática, hipersensibilidade, distúrbios visuais, vertigem, dor abdominal, diarreia, boca seca, dispepsia, flatulência, desconforto estomacal, vômitos, angioedema, eczema, hiperidrose, eritema, prurido, urticária, erupção, rash, artralgia, dor nas costas, espasmos ou dores musculares e nos tendões, disfunção renal, dor no peito, mal-estar, astenia, diminuição da hemoglobina, aumento de ácido úrico, creatinina, enzimas hepáticas e creatinina fosfoquinase. Precauções: gravidez, hipertensão renovascular, disfunção renal e transplante renal, desidratação, duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, outras condições de estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aldosteronismo primário, estenose valvar aórtica ou mitral e cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva, hipercalcemia, distúrbios hepatobiliares, intolerância hereditária à frutose. Ao dirigir ou operar máquinas, pode ocasionalmente ocorrer tontura ou sonolência. Interações: anti-hipertensivos, digoxina, ramipril, lítio, antagonistas dos receptores da angiotensina II, AINEs. Posologia: 40mg uma vez ao dia, podendo variar de 20 a 80mg, com ou sem alimento. Insuficiência hepática leve a moderada: máximo 40 mg/dia. Insuficiência renal e idosos: não há necessidade de ajuste de dose. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS 1.0367.0110. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

1 Neutel JM. Choosing among andom-angiotensin system blockers for the management of hypertension: from pharmacology to clinical e... Curr Med Res Opin 2010; 26 (1):213-222. 2 Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet. Published Online August 31, 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8 Lancet 2008; 372 (9644):1174-1183. 3 Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourciere Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol 2007; 6:28. 4 Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. Acta Diabetol 2005; 42:S42-S49. 5 Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S, AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Kidney International. advance online publication, 21 May 2008; doi:10.1038/sj.kid.2008.204 Kidney Int 2008. 6 Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006; 7 (4):243-246. 7 Nagel JM, Tietz AB, Goebel B, Parhofer KG. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. Metabolism 2006; 55:1149-1154. 8 Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. Metabolism 2006; 55:1159-1164.

Documentação científica e informações adicionais para prescrição à disposição da classe médica por meio de nossos representantes, do SAC 08007016633 e da Caixa Postal 2987 - CEP 04794-000 - São Paulo - SP - Brasil
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA

Av. das Nações Unidas, 14.171 - 18º andar - Santo Amaro - São Paulo/SP - CEP 04794-000 - Caixa Postal 2987
Telefone +55 (11) 4949-4700 - Telefax +55 (11) 4949-4601 - www.boehringer-ingelheim.com.br

Material de uso destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.
Outubro/2010

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800-7016633
CAIXA POSTAL 2987
CEP 04794-000 - SÃO PAULO - SP

 **Boehringer
Ingelheim**



Revista Hipertensão

Volume 13 – Número 03

Julho / Setembro – 2010

Editor

Dante Marcelo A. Giorgi (SP)

Editores Associados

Fernando Nobre (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Claudia Lucia de Moraes Forjaz (SP)

Luciana Ferreira Angelo (SP)

Rita de Cassia Gengo e Silva (SP)

Conselho Editorial

Agostinho Tavares (SP)

Angela Maria G. Pierin (SP)

Armênio C. Guimarães (BA)

Artur Beltrame Ribeiro (SP)

Carlos Eduardo Negrão (SP)

Dante Marcelo A. Giorgi (SP)

Décio Mion Jr. (SP)

Eduardo Moacyr Krieger (SP)

Elisardo C. Vasquez (ES)

Fernando Nobre (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Frida Liane Plavnik (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Hilton Chaves (PE)

José Eduardo Krieger (SP)

José Márcio Ribeiro (MG)

Maria Helena Catelli de Carvalho (SP)

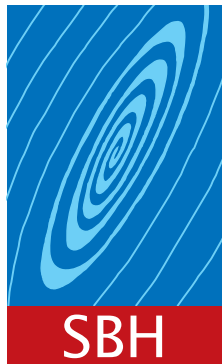
Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)

Paulo César B. Veiga Jardim (GO)

Robson Augusto Souza Santos (MG)

Rogério Andrade Mullinari (PR)

Wille Oigman (RJ)



Diretoria

Presidente

Fernando Nobre

Vice-Presidente

Carlos Eduardo Negrão

1ª Secretária

Frida Liane Plavnik

2ª Secretária

Andrea Araujo Brandão

Tesoureira

Fernanda Consolim-Colombo

Presidente Anterior

Artur Beltrame Ribeiro

Conselho Científico

Angela Maria G. Pierin

Armênio Costa Guimarães

Ayrton Pires Brandão

Celso Amodeo

Décio Mion Jr.

Dulce Elena Casarini

Eduardo Moacyr Krieger

Elisardo C. Vasquez

Fernando Almeida

José Eduardo Krieger

Luiz Aparecido Bortolotto

Maria Claudia Irigoyen

Maria Helena C. Carvalho

Maria José Campagnole-Santos

Osvaldo Kohlmann Jr.

Paulo César Veiga Jardim

Roberto Jorge Franco

Robson Augusto S. Santos

Rogério Andrade Mullinari

Wille Oigman



Carta do Presidente

Fernando Nobre



A **Revista Hipertensão** está, com esse número, na sua terceira publicação de 2010.

Em seu novo e atraente formato gráfico observamos que cumpre o seu bem definido papel como difusora de informações sobre a área específica de conhecimentos em hipertensão arterial.

Por outro lado a Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH continua com seu trabalho de dar sustentação às ações voltadas aos seus objetivos maiores.

Isso pode ser observado em seu site que conclamamos todos a consultar, quer a população em geral quer os profissionais de saúde.

O acesso a essa área tem se coroado de êxito com aproximadamente 51.100 consultas de fevereiro a setembro de 2010 o que representa quase 220 consultas diárias e 6.400 por mês, em claro reflexo de que cumpre com o seu papel.

O **Curso de Atualização em Hipertensão Arterial** está no ar há um mês e vem se constituindo em sucesso inequívoco.

Já quase no final de 2010 e do mandato dessa diretoria que se encerrará em dezembro próximo podemos considerar um bom número de atividades realizadas coroadas de êxito, como:

- Congresso SBH/IASH, em Belo Horizonte, MG – 2009.
- Congresso SBH, em Goiânia, GO – 2011.
- Participação e liderança na elaboração das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, já publicadas em parceria com SBC e SBN.
- Participação e liderança na elaboração das V Diretrizes de MAPA e III MRPA – em curso, em parceria com SBC e SBN.
- Revista Hipertensão: manutenção de patrocínio, periodicidade e modernização de seu formato.
- Participação ativa no Dia Nacional de Combate à Hipertensão 2010; ida a Brasília, lançamento do projeto de lei para inserção de alerta para a população de que o alimento contém alto teor de sal.
- Remodelamento do site, mudança de empresa e modernização, acesso para leigos.
- Aulas de atualização sobre HA no site em parceria com o Laboratório Torrent.
- Mudança estatutária ajustando-o às características atuais da sociedade.
- Mudança estatutária com a criação de quatro macroregionais no país.
- Criação das normas para realização dos congressos.
- Reestruturação dos Departamentos.

Essas são funções da Sociedade Brasileira de Hipertensão.

Esperamos estar cumprindo-as adequadamente.

Fernando Nobre
Presidente





Carta do Editor

Dante Marcelo A. Giorgi



A relação entre hipertensão arterial e estresse psicossocial tem sido motivo de controvérsia ao longo dos anos. Vários modelos experimentais em animais já conseguiram o desenvolvimento de hipertensão arterial crônica relacionada a fatores estressores. Apesar de haver um componente de alteração do sistema nervoso autônomo como co-partícipe na fisiopatogênese da hipertensão arterial, a sua relação com fatores externos de estresse não ficou, até o momento, clara na hipertensão crônica no homem. O Professor Emilton Lima Junior faz uma revisão extensa sobre os mecanismos neuroendócrinos envolvidos na resposta ao estresse e sua possível influência no desencadeamento da hipertensão arterial.

A emergência hipertensiva vem destacada em artigo de revisão e na discussão de caso clínico, aliando os aspectos teóricos das crises hipertensivas, com um exemplo prático da sua abordagem.

O Departamento de Educação Física mostra, didaticamente, que os benefícios da sua realização vão além da redução da pressão arterial, com informações importantes para os gestores de serviços de saúde sobre os claros impactos sobre o custo e a qualidade desses serviços.

Outro destaque, de não menor importância, é a arte de conseguir a adesão do paciente aos tratamentos prescritos. Sabemos da dificuldade em manter os pacientes atentos à necessidade do uso correto dos medicamentos anti-hipertensivos e das mudanças do estilo de vida em uma doença com tão poucos sintomas clínicos como a hipertensão arterial. Deve-se destacar que para a abordagem desse tópico na prática diária há grande importância do trabalho de equipes multiprofissionais, havendo a demonstração de que a adesão ao tratamento aumenta sempre que existam diferentes profissionais atuando sinergicamente.

Da literatura mundial, destacamos os comentários a respeito de dois ensaios clínicos que abordaram aspectos controversos da prática clínica: o estudo ASTRAL com os resultados de revascularização de lesão da artéria renal por doença aterosclerótica comparado ao tratamento medicamentoso e o estudo CARDI-SIS que comparou duas pressões-alvo de tratamento da hipertensão arterial em pacientes não-diabéticos.

Boa leitura.

Dante Marcelo A. Giorgi
Editor





**MICARDIS REDUZ
MORTE CV, IAM E AVC.²**
Óbito por causas cardiovasculares,
infarto do miocárdio e AVC.²



Micardis®
p=0,048

13%

POTÊNCIA E EFICÁCIA
ANTI-HIPERTENSIVA³



PROTEÇÃO
CARDIOVASCULAR¹-³



PROTEÇÃO RENAL⁴,⁵



BENEFÍCIO
METABÓLICO⁶-⁸

Contraindicação: hipersensibilidade à telmisartana ou aos excipientes da fórmula. Interação Medicamentosa: MICARDIS pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos.

MICARDIS® (TELMISARTANA) – uso adulto. Apresentações: caixas com 14 ou 28 comprimidos de 40 ou 80mg. Indicações: hipertensão arterial. Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos com alto risco de doença cardiovascular. Contraindicações: 2º e 3º trimestres de gravidez, amamentação, distúrbios obstrutivos biliares, disfunção hepática grave e incompatibilidade hereditária ou hipersensibilidade à telmisartana ou seus excipientes. Reações adversas: infecções do trato urinário e respiratório, sepsis, ansiedade, reação anafilática, hipersensibilidade, distúrbios visuais, vertigem, dor abdominal, diarreia, boca seca, dispepsia, flatulência, desconforto estomacal, vômitos, angioedema, eczema, hiperidrose, eritema, prurido, urticária, erupção, rash, artralgia, dor nas costas, espasmos ou dores musculares e nos tendões, disfunção renal, dor no peito, mal-estar, astenia, diminuição da hemoglobina, aumento de ácido úrico, creatinina, enzimas hepáticas e creatinina fosfoquinase. Precauções: gravidez, hipertensão renovascular, disfunção renal e transplante renal, desidratação, duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, outras condições de estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aldosteronismo primário, estenose valvar aórtica ou mitral e cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva, hipercalcemia, distúrbios hepatobiliares, intolerância hereditária à frutose. Ao dirigir ou operar máquinas, pode ocasionalmente ocorrer tontura ou sonolência. Interações: anti-hipertensivos, digoxina, ramipril, lítio, antagonistas dos receptores da angiotensina II, AINEs. Posologia: 40mg uma vez ao dia, podendo variar de 20 a 80mg, com ou sem alimento. Insuficiência hepática leve a moderada: máximo 40 mg/dia. Insuficiência renal e idosos: não há necessidade de ajuste de dose. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS 1.0367.0110. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

1 Neutel JM. Choosing among andom-angiotensin system blockers for the management of hypertension: from pharmacology to clinical e... Curr Med Res Opin 2010; 26 (1):213-222. 2 Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet. Published Online August 31, 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8 Lancet 2008; 372 (9644):1174-1183. 3 Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourciere Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol 2007; 6:28. 4 Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. Acta Diabetol 2005; 42:S42-S49. 5 Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S, AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Kidney International. advance online publication, 21 May 2008; doi:10.1038/kid.2008.204 Kidney Int 2008. 6 Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006; 7 (4):243-246. 7 Nagel JM, Tietz AB, Goetze B, Parhofer KG. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. Metabolism 2006; 55:1149-1154. 8 Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. Metabolism 2006; 55:1159-1164.

Documentação científica e informações adicionais para prescrição à disposição da classe médica por meio de nossos representantes, do SAC 08007016633 e da Caixa Postal 2987 - CEP 04794-000 - São Paulo - SP - Brasil
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA

Av. das Nações Unidas, 14.171 - 18º andar - Santo Amaro - São Paulo/SP - CEP 04794-000 - Caixa Postal 2987
Telefone +55 (11) 4949-4700 - Telefax +55 (11) 4949-4601 - www.boehringer-ingelheim.com.br

Material de uso destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.
Outubro/2010

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800-7016633
CAIXA POSTAL 2987
CEP 04794-000 - SÃO PAULO - SP

 **Boehringer
Ingelheim**



Índice

<i>Pressão arterial e estresse: implicações no desenvolvimento da hipertensão arterial</i>	144
<i>Discussão de caso clínico: crise hipertensiva, hipertensão resistente e transtorno de ansiedade por hiperaldosteronismo primário</i>	155
<i>Aderência terapêutica</i>	161
<i>Mecanismos hipotensores do exercício físico</i>	166
<i>Crise hipertensiva – aspectos atuais</i>	172
<i>Microalbuminúria na hipertensão arterial primária: significado e valor prognóstico</i>	185
<i>Resumos de artigos publicados na literatura mundial</i>	191
<i>Proteção cardiovascular com telmisartana – um avanço no manejo de pacientes de alto risco</i>	196
<i>SBH em Foco</i>	200

ARTIGO DE REVISÃO

Pressão arterial e estresse: implicações no desenvolvimento da hipertensão arterial

Blood pressure and stress: implications on development of arterial hypertension

Emilton Lima Jr.

Professor Titular de Cardiologia da PUCPR, Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Paraná, Doutor em Ciências Médicas – Nefrologia – Universidade de Liège – Bélgica; Doutor em Psicologia Social – Universidade de São Paulo

Resumo

Os fatores envolvidos no risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares têm sido identificados e estudados ao longo do último século, há no entanto; uma situação comportamental que tem desafiado os pesquisadores em relação ao entendimento da sua presença, suas manifestações orgânicas e sua contribuição para a fisiopatologia de algumas doenças crônicas e manifestações agudas do aparelho cardiocirculatório. Esta manifestação é o estresse. Está bem documentada a interdependência do estresse com algumas patologias, tais como as do aparelho digestório, a depressão, e mesmo as doenças cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio. Entretanto a relação fisiopatológica entre o estresse e a hipertensão arterial tem motivado vários estudos e os dados encontrados têm se mostrado contraditórios. Isso demonstra que a compreensão desta interação passa pela aceitação de que estamos nos relacionando com eventos multifatoriais e de grande complexidade. O que sabemos é que as vias neuroendócrinas, pelas quais os processos são desencadeados pelos agentes estressores, são, na maioria, as mesmas envolvidas na gênese da hipertensão arterial. Os aspectos genéticos têm um papel fundamental nessa relação; a epigenética tem trazido algumas evidências e teorias para o esclarecimento dessa identificação fisiopatológica entre a hipertensão e o estresse. Algumas questões desafiadoras estão colocadas; as principais são: o que devemos fazer para diminuirmos o impacto do estresse no organismo das pessoas? Podemos fazer alguma coisa? Por que a homeostase está no centro desse entendimento? Existem as chamadas "doenças de adaptação"? Esta revisão não tem a pretensão de esgotar o assunto, mas tentar trazer algumas evidências para nos desafiar nesse entendimento.

Palavras-chave

Estresse, hipertensão, fator de risco.

Abstract

The factors involved in cardiovascular disease development risk have been identified and studied for the last century, however it have a behavioral situation that has defied the researchers in understanding its presence, organic manifestation and its contribution for physiopathology for some chronic diseases and cardio-circulatory acute manifestation, which is the stress. Its interdependence with some pathologies is well documented, such as: from the digestive apparatus, the depression, and the cardiovascular disease like acute myocardial infarction. Although the pathophysiological relationship between stress and arterial hypertension has motivated several studies, and the data found has shown contradictory. This demonstrates that the understanding of this interaction means that we are relating with multifactorial events of great complexity. What we know is that the neuroendocrine pathways, by which the processes are triggered by the stress agents, are mostly the same involved on arterial hypertension genesis. The genetic aspects have a fundamental role in this relationship; the epigenetic has brought some evidence and theories for the understanding of the pathophysiological identification between hypertension and stress. Some challenging questions are raised, the main ones are: What should we do to decrease the stress impact on people organism? Can we do something? Why the homeostasis is at the center of this understanding? Are the called "diseases of adaptation" exists? This review has no order to exhaust the subject, but will try to bring some evidences to challenge us in understanding it.

Key words

Stress, hypertension, risk factors.

Endereço para correspondência:

Rua Presidente Rodrigo Otávio, 830 – Alto da Rua XV – 80045-395 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3362-4500
E-mail: emilton.junior@pucpr.br



Não existe qualquer relação entre o estresse psicossocial e a doença hipertensiva. Esta é uma relação criada para fomentar a dominação do mundo imperialista sobre as nações menos favorecidas econômica e intelectualmente.

Introdução

Provavelmente ao ler a assertiva acima você ficou um pouco chocado e ameaçado em suas crenças; em consequência disso, dentro do seu corpo uma série de reações neuroquímicas foi desencadeada para buscar um novo ponto de equilíbrio, com o objetivo de enfrentar ou aceitar a ameaça. Uma das reações que se apresentou foi a elevação da pressão arterial.

Gostaria de tranquilizar a todos, pois a assertiva acima é apenas uma provocação e não tem a menor sustentação científica, no entanto se houve algum processo adaptativo orgânico, e esta foi a intenção, o seu corpo vai demorar alguns minutos para retornar ao seu estado pré-reacional.

O efeito do estresse no desenvolvimento de lesões no sistema cardiovascular já foi demonstrado em experimentos animais e em dados de estudos epidemiológicos em humanos. Os dados experimentais em humanos ainda não têm a consistência desejada¹. As evidências relacionadas à hipertensão obedecem à seguinte divisão: as que estudam as reações agudas (reação ao frio e cálculo matemático) e aquelas que pretendem estudar as reações crônicas, acompanhando por um tempo a exposição a agentes sabidamente estressores (barulho, carga de trabalho, entre outros).

Esta revisão não tem a pretensão de esgotar o assunto, mas de colocar algumas informações sobre a desafiadora relação entre o estresse psicossocial e o desenvolvimento da hipertensão sustentada. Estabeleceremos algumas bases conceituais sobre o assunto, em seguida buscaremos o veio histórico em relação ao mesmo, apresentaremos algumas das bases fisiopatológicas sob a luz da psiconeuroendocrinologia e, por último, exploraremos como se deve abordar este novo desafio.

Conceituação de estresse

O estresse psicossocial já é considerado fator de risco para a hipertensão arterial², no entanto quando usamos o método dedutivo de pesquisa não encontramos evidências deste como um fator de risco com o peso que gostaríamos, certamente porque não temos claro o que é o estresse bem como também não entendemos exatamente e em sua plenitude que complexos mecanismos estão envolvidos na gênese da doença hipertensiva.

Em geral o estresse é definido como uma reação do organismo diante de uma situação que demanda alguma atitude. Sentimentos neutros ou negativos, como exercício físico, raiva, medo, dor, fome e sede são geradores de estresse, no entanto situações de prazer também utilizam as mesmas vias

e despertam as mesmas reações agudas e crônicas e se classificam também como estressores. O estresse deve ser entendido como um processo e não apenas como uma reação aguda estereotipada. Um conjunto encadeado de reações bioquímicas, neuroendócrinas e de adaptação psicológica estará contido nessa reação de alarme, que basicamente nos prepara para a fuga ou enfrentamento³. Essa reação se prolonga além da duração do evento estressor e pode ter como consequência marcantes modificações endócrinas, metabólicas, cardiovasculares, do sistema imune, do trato gastrintestinal, entre outras⁴.

Algumas vezes o termo estresse é utilizado como sinônimo de agente estressor e vice-versa. Estressor é tudo que causa uma quebra da homeostase interna do indivíduo, ou tudo que demanda algum tipo de adaptação e gera instabilidade. Mesmo os fatos considerados positivos são estressores, pois nos demandam um gasto de energia adaptativa de equilíbrio⁵. A intensidade dessa reação está diretamente ligada às nossas vivências prévias e à nossa história de vida⁶⁻⁸.

A classificação que considera estressores externos e internos é necessária. Os agentes externos geralmente não são do domínio do indivíduo (mudanças no emprego, na política, etc.), no entanto os internos são determinados completamente pela pessoa e dependem do seu modelo mental de valorizar os eventos com base nas suas crenças, tipo de personalidade e a interação de sentimentos antigos e atuais^{3,6,9}. As reações orgânicas ao estresse, seja ele positivo ou negativo, são as mesmas: aumento da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial, sudorese, boca seca, tensão muscular e a sensação de estar alerta³. Por definição o estresse não pode ser evitado. A completa libertação do estresse vem com a morte¹⁰.

Linha histórica

O termo estresse surge na literatura com o significado de aflição ou adversidade no século XIV¹¹, mas foi no século XVII que essa palavra, vinda do latim *stringere*, passa a ser utilizada em inglês com o significado comportamental de opressão, desconforto ou adversidade¹².

No século XVIII, houve o experimento produzido pelo reverendo Stephen Hales, que consistiu na canulação da artéria carótida de um cavalo (figura 1) até a sua morte, que o reverendo descreve no texto *Haemastatics*, dizendo que cada vez que o animal se debatia a coluna de sangue aumentava na cânula de vidro, documentando assim, pela primeira vez, que situações estressantes elevam agudamente a pressão arterial. No século XIX o fisiologista francês Claude Bernard (1813–1878) trabalhou na teoria sobre “como a vida se mantém”, e afirmou em seu trabalho que: “A constância do meio interno deve ser preservada apesar das mudanças no meio ambiente que cerca o indivíduo”¹³. Esta teoria é precursora da teoria dos processos adaptativos que nos mantêm vivos através do processo de homeostase e pode ser considerada a base do conceito moderno de *feedback*.



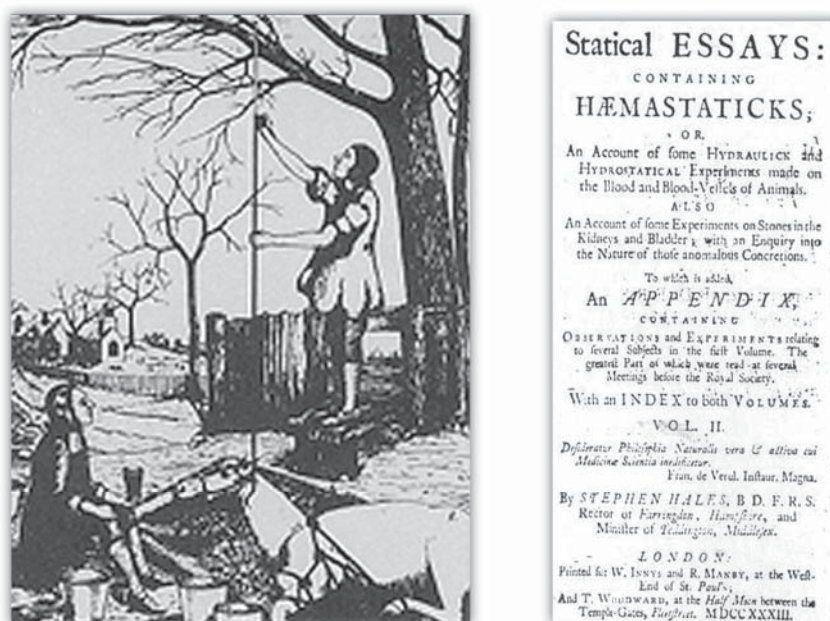


Figura 1
Experimento de Hales e seu texto *Haemastatics*.

Entretanto, somente no século XX é que o fisiologista americano Walter Cannon cria o termo homeostase, com o significado que conhecemos atualmente, e o utilizou primeiramente em seu livro *The Wisdom of the Body*¹⁴. A homeostase é o típico processo de adaptação próprio dos sistemas complexos; o objetivo desse mecanismo é o de manter o equilíbrio interno do sistema, que se caracteriza por ser aberto, com uma dinâmica de relação com um sistema externo independente. São considerados sistemas homeostáticos o ecológico, o biológico e o social. Esses sistemas obrigatoriamente têm que ser homeostáticos para manter sua estabilidade e sua capacidade de sobreviver.

Após quatro anos da publicação de Cannon, Hans Selye, um endocrinologista canadense, publica o artigo *A Syndrome Produced By Diverse Nocuous Agents*, que vem trazer um novo conceito sobre a resposta orgânica de animais diante de agentes nocivos não-específicos, tais como exposição ao frio, injúria cirúrgica, choque medular, exercício físico extremo e intoxicação¹⁵. Embora esses agentes fossem de diferente ordem, eles produziam um mesmo tipo de reação orgânica subdividida em três estágios, assim denominados por ele:

1. reação geral de alarme;
2. adaptação geral;
3. período de exaustão.

A partir desse estudo inicial, esse tipo de reação passou a ser denominada, inicialmente, de "síndrome geral de adaptação" (figura 2) e um pouco mais tarde o autor reconhece que o melhor termo a ser utilizado seria "estresse biológico"¹⁶.

Após afirmar que o processo de adaptação pode causar doenças, em 1950 Selye publica um livro¹⁷ e dedica um capítulo inteiro a explorar as doenças cardiológicas de adaptação, especialmente a hipertensão arterial, e reconhece que a pressão arterial tem um papel muito importante no processo de homeostase, com o objetivo de manutenção da vida, e quando estes processos são intensa e longamente estimulados surgem as doenças de adaptação. No entanto, aspectos genéticos também têm um papel fundamental no surgimento desse tipo de doenças.

Antes de Selye sistematizar o conhecimento sobre doenças cardiovasculares de adaptação ao final dos anos 30, Donnison publica seu achado em relação às "doenças da civilização", sobre uma observação realizada em uma população no Quênia em que concluiu que os componentes desta, na interação com uma sociedade diferente da sua, desenvolviam doença hipertensiva própria desse processo¹⁸.

Na década de 40 foi publicado um trabalho que evidenciava que a consulta médica era um evento estressante para determinados pacientes, pois levava à elevação da pressão arterial destes¹⁹. Nesse mesmo período, outro artigo foi publicado relacionando estresse e hipertensão arterial, sob o título *High Blood Pressure After Battle*, demonstrando a elevação da pressão arterial de forma estável em soldados que estavam no *front* de guerra²⁰. Apesar de as informações virem crescendo em relação à demonstração da relação entre estresse e hipertensão, até o final dos anos 60 eram inconsistentes dados que pudessem ligar esse fator de risco à hipertensão arterial sustentada²¹.

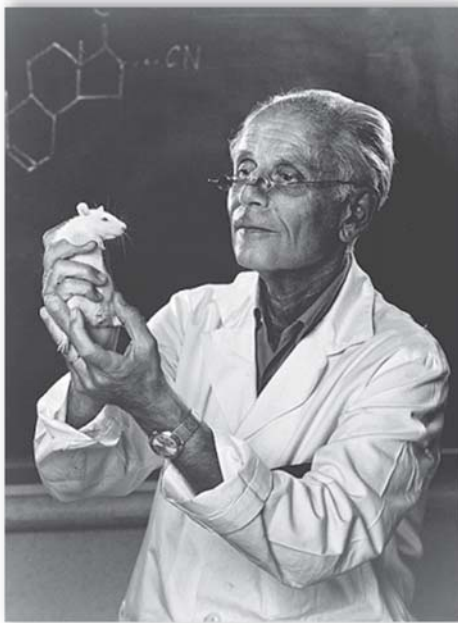
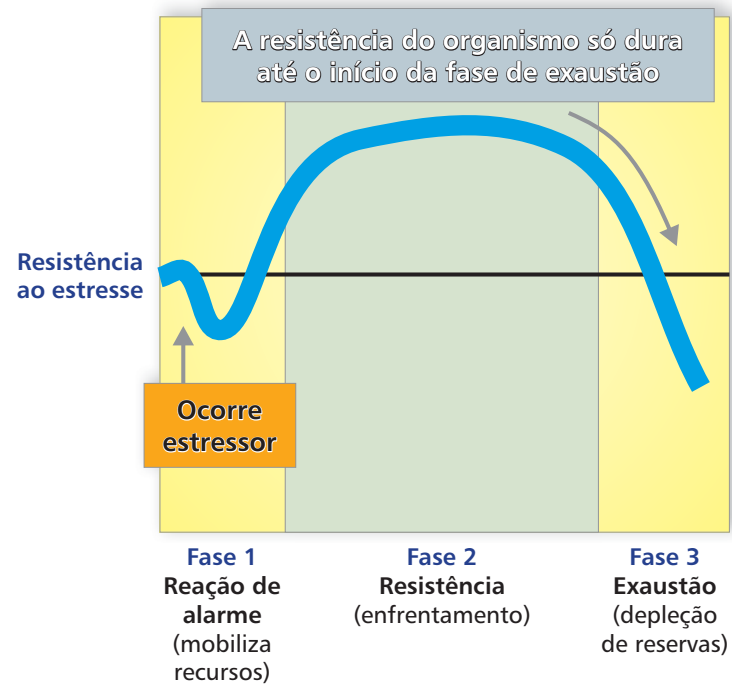


Figura 2

Hans Selye e a teoria da síndrome geral de adaptação.



O papel do estresse psicossocial, do meio ambiente e suas ligações com hipertensão arterial, apesar da falta de robustez nas evidências científicas, permanece bastante plausível, especialmente por seus mecanismos fisiopatológicos comuns²². Isto se reforça com a publicação de alguns trabalhos clássicos, como o dos controladores de voo^{23,24}, o dos trabalhadores de fábrica com pouca chance de promoção²⁵, o das freiras reclusas²⁶ e de outros^{27,28}. No entanto, somente em 1978 é que o estudo de Framingham reconhece que fatores psicossociais podem contribuir para o surgimento ou complicação de doenças cardiovasculares²⁹.

Psiconeuroendocrinologia da relação estresse e hipertensão

Há alguns milhões de anos as formas de vida eram muito mais simples. Os organismos eram constituídos de um número pequeno de células e tinham uma vida aquática, e este habitat fornecia um meio ambiente bastante estável. No entanto, os organismos cresceram e passaram a viver na terra, precisando, para esta adaptação, desenvolver mecanismos que possibilitassem a eles permanecerem vivos e, principalmente, que os fizessem capazes de identificar situações que representassem ameaças a sua sobrevivência³⁰. Para fornecer essas possibilidades, uma série de circuitos fisiológicos complexos foi desenvolvida. Analisando o processo evolutivo podemos afirmar que esses circuitos foram sendo empilhados, em paralelo ou em série, uns sobre os outros; assim pode-

mos identificar atualmente que os mais recentes (que correspondem a questões mais refinadas) estão situados mais superficialmente no sistema nervoso central³¹.

A pressão arterial e a frequência cardíaca são controladas pelo núcleo cerebral posterior, com a medula sendo também especialmente importante nessas funções. O cerebelo e o hipotálamo são importantes no controle específico da frequência cardíaca³². Outra área do cérebro de interesse é o diencéfalo, onde está presente o tálamo e o hipotálamo. Essas estruturas também estão envolvidas no gerenciamento das emoções e se conectam com o sistema nervoso simpático e com o sistema endócrino³³.

O que acontece em situações de estresse, no campo neurofisiológico, são manifestações neurovegetativas estereotipadas intensas, tais como elevação da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca, devido a uma ativação do sistema catecolaminérgico e do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HPA). Entretanto, essa reação não persiste por um longo tempo. Essa é a reação de estresse propriamente dita, seja qual for o agente agressor, e se expressa da mesma maneira em qualquer indivíduo, somente variando de intensidade.

As emoções derivadas de conflitos psicossociais e incertezas geralmente envolvem dois tipos de sistemas neurais: aquele que medeia a ativação simpática e aquele que medeia a elevação dos esteroides adrenocorticais^{34,35}. Mecanismos envolvendo o aumento da atividade medular simpatoadrenal são comumente reconhecidos como importantes na etiopatogenia da hipertensão arterial^{36,37}. O estudo do aumento da



ARTIGO DE REVISÃO

ativação simpática e sua ligação com estresse e hipertensão está centrado na repetida ativação da resposta *fight-or-flight* de Cannon, com a modificação crônica de elevação das catecolaminas. Entretanto, rapidamente se acumulam evidências, demonstrando que o processo envolvido na “síndrome geral de adaptação” de Selye, mediada em parte pelo aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenocortical, está também envolvido no desenvolvimento da hipertensão^{38,39}. A ativação dos sistemas corticotrófico e simpático tem um único objetivo, que é o de mobilizar energia para assegurar o esforço adaptativo. Essa energia é de todas as fontes possíveis, destinada especialmente a manter o bom funcionamento do cérebro e músculos, e as funções que não se aplicam ao esforço adaptativo diminuem sua intensidade⁴⁰⁻⁴².

A ativação crônica do HPA por um agente estressor suprime a secreção de hormônio do crescimento (GH) e afeta o fator de crescimento tecidual IGF-1. Esse fato explica por que crianças expostas cronicamente a estressores apresentam retardo do crescimento e da puberdade⁴³.

Existe uma ligação particular entre certos tipos de comportamento e a predominância de uma ou outra secreção neuroendócrina. Está bem estabelecido que comportamentos de inibição, afastamento social e perda de esperança, no plano neurobiológico, estão relacionados à ativação do eixo corticotrófico, com liberação de origem hipotalâmica do fator de liberação da corticotrofina (CRF) e do peptídeo da hipófise posterior, vasopressina (AVP). A AVP está relacionada especialmente ao controle do hipocampo e parece agir no eixo corticotrófico em situações específicas de fundo emocional e no estresse psicossocial⁴⁰.

A AVP e o hormônio de liberação da corticotrofina (CRH), produzidos nos neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular (PVN), reciprocamente têm sua liberação estimulada pela proopiomelanocortina (POMC), produzida no núcleo arqueado do hipotálamo. Essa ativação dos sistemas dependentes do estresse, que estimula a secreção hipotalâmica da POMC leva a uma inibição da resposta sistêmica estressora e também é responsável pela analgesia⁴⁴. O CRH estimula a secreção pituitária do ACTH. Por outro lado, a AVP é um fator sinérgico e potente do CRH, no entanto ela tem uma fraca atividade secretagoga de ACTH⁴⁵. Durante o estresse, a secreção de CRH e AVP aumenta, resultando num aumento de secreção de ACTH e cortisol. Outros fatores são também recrutados durante os diferentes tipos de estresse, potencializando a atividade do HPA. Estão incluídos nesse recrutamento a angiotensina II, citocinas, lípidos e mediadores do processo inflamatório⁴⁶.

O sistema nervoso simpático, tão relacionado à fisiopatologia da hipertensão arterial, é o sistema responsável pelo mecanismo de controle de resposta rápida a agentes estressores. A produção, pelo sistema nervoso autônomo, de vários neuropeptídeos, tais como neuropeptídeo Y, somatostatina, galanina, encefalina, neurotensina, também acarreta produção de ATP e óxido nítrico⁴⁷.

Outro conjunto de neuro-hormônios envolvidos nas reações de estresse e no controle da homeostase da pressão arterial e temperatura corporal é representado pela oxitocina (OT) e a AVP. Esta última apresenta um efeito sinérgico ao CRF na liberação do ACTH, entretanto a OT está envolvida no efeito de relação reversa desse sistema. Além desses efeitos hemodinâmicos, a OT e a AVP têm ações de influência comportamental. A OT está relacionada à integração social, ao comportamento maternal em mulheres, à regulação do apetite e da saciedade; já a AVP está relacionada à atenção e à fixação da memória⁴⁸⁻⁵¹.

A OT é um importante neuro-hormônio que contribui para os comportamentos sociais classificados como positivos, tais como a relação mãe-filho, no entanto a AVP tem relação com comportamento em oposição aos da OT, do tipo agressividade. Podemos considerar a AVP como um neuro-hormônio “egoísta” e a OT como um “altruísta” ou, de uma maneira mais transcendental, são os neuro-hormônios do *Ying-Yang*⁵². Outro papel importante do sistema OT-AVP é sua ação na regulação do metabolismo de sal e água; estes têm, sobre os miócitos atriais, a função de estimular a liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP). Dos dois peptídeos, a OT é a que tem a maior ação natriurética. Alguns autores levantam a possibilidade de, em verdade, a OT ser o próprio peptídeo natriurético⁵³.

A síntese local de OT pode ter uma ação autócrina e/ou parácrina, estas podem incluir a regulação da força de contração cardíaca⁵⁴, diminuição da frequência cardíaca e a regulação do tônus vascular⁵³.

Um importante aspecto é a interação da AVP, em sua ação vasopressora, com outros hormônios vasoativos. A sua simples concentração plasmática não tem nenhum efeito vasopressor direto, é sua sinergia de estimulação na ação das catecolaminas que leva à vasoconstrição⁵⁵. A secreção e liberação da AVP está intimamente relacionada à presença de angiotensina^{56,57}, no entanto a prostaglandina tem um papel inibitório de secreção e liberação da AVP^{58,59}.

Está bem estabelecida a relação existente entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a resposta ao estresse. A secreção de renina e consequentemente os níveis plasmáticos de angiotensina II (AII) estão aumentados nas situações consideradas estressantes^{60,61}. A adaptação fisiológica ao estresse crônico está associada a modificações específicas na densidade dos receptores V_{1a}, AT₁ e AT₂ no cérebro e nos rins⁶². Existem áreas cerebrais contendo receptores AT₁ que estão envolvidas com a resposta ao estresse e estas estão relacionadas à via de liberação de AII durante o estresse, mediando os efeitos cardiovasculares promovidos pelo sistema nervoso simpático. Os receptores AT₁ são abundantes no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, que é o maior sítio efector durante a ativação do HPA pelo estresse^{63,64}.

Os mecanismos pelos quais os glicocorticoides e outros esteroides adrenais produzem hipertensão não estão ainda bem estabelecidos⁶⁵. Alterações nos receptores adrenérgicos vasculares podem ser o fator que contribui para, em um processo lento, levar a hipertrofia vascular e aumento da resistência

periférica⁶⁶, fatores importantes para o desenvolvimento da doença hipertensiva.

Apesar de todas essas evidências para o entendimento da relação entre estresse e hipertensão, ainda não conseguimos ter uma relação linear de incidência, e observamos que nem todos os pacientes expostos a agentes estressores crônicos desenvolvem hipertensão. Isso nos leva a uma outra área, que é a predisposição genética de desenvolver hipertensão relacionada ao estresse.

Epigenética e neuroendocrinologia comportamental

Os indivíduos variam em suas reações de comportamento psicossocial para uma mesma situação. Porque isso ocorre dessa maneira tem sido o foco de muitos estudos psicológicos e as evidências apontam para a explicação de que experiências de vida repetidas afetam a predisposição genética a determinadas manifestações e atualmente se acredita que mesmo gerações passadas podem influenciar a forma como um indivíduo responderá a um estímulo em gerações futuras⁶⁷.

A epigenética é o estudo de como o meio ambiente pode afetar o genoma, através da expressão do gene do indivíduo durante sua vida e de seus descendentes, sem afetar a sua sequência de DNA. Isso inclui a metilação do DNA, densidade e modificações pós-translacionais das histonas e mecanismos baseados no RNA⁶⁸. O termo "epigenética" surge proposto por Conrad H. Waddington^{69,70} e é por ele definido como o processo pelo qual o genótipo faz desenvolver o fenótipo^{71,72}.

A epigenética é dividida em molecular (biológica) e molar (comportamental)⁶⁷. A integração no estudo desses dois modelos vai nos propiciar o entendimento das doenças de adaptação e suas interações.

Em relação à resposta ao estresse e epigenética contexto-dependente, existem dados que revelam que, dependendo do tipo de atenção que a criança recebe de sua mãe, isso irá modular o tipo de reação ao estresse tardiamente em sua vida. Esse efeito maternal pode atravessar gerações, mas isso depende fortemente das experiências vividas pela criança com sua mãe nas primeiras semanas de vida⁷³.

A epigenética surge como um crescente e poderoso paradigma para o entendimento de doenças complexas não-Mendelianas. Por exemplo, ela proporciona uma nova perspectiva no entendimento de como a expressão gênica é perturbada em doenças cardiovasculares prevalentes que se caracterizam por disfunção endotelial^{74,75}.

No caso da hipertensão e estresse temos a clara inter-relação entre os tipos epigenéticos molecular e comportamental; os pacientes podem já apresentar alterações no *imprint* epigenético e este passa a agir diferente da forma fisiológica esperada para a situação, quando exposto a alterações comportamentais. Poderá se transmitir para gerações futuras, devido à modificação no processo epigenômico já ter sido

incorporada, podendo assim se manifestar nos descendentes sem necessidade de reexposição.

Com o crescimento da exposição da população em geral a agentes estressores, podemos sugerir que o entendimento da epigenética no processo estresse-hipertensão passa a ser de fundamental importância, e devemos nos dedicar mais intensamente ao desenho de pesquisas voltadas para o aprofundamento do entendimento desse assunto, ainda bastante inexplorado pelos cientistas.

Não devemos esquecer que: "Mudanças de comportamento criam novas variantes, nas quais atua a seleção natural"⁷⁶.

Abordagem do estresse como fator de risco para hipertensão

Devemos entender que nem todo agente estressor se expressa organicamente da mesma maneira ou com a mesma intensidade de manifestações. Não podemos ter a pretensão de estudar todos eles como se fossem um único modelo, pois se o fizermos assim, utilizando uma analogia, podemos estar comparando maçãs com laranjas, ambas são frutas, mas com características e propriedades diferentes.

Temos alguns modelos de estressores estudados de uma maneira mais sistemática, como o estresse do trabalho (modelo de Karasek). Vamos nos deter em entender as características que envolvem o gerenciamento do estresse do trabalho, provavelmente o mais prevalente em nosso meio.

O estresse do trabalho estudado pelo modelo de Karasek é do tipo demanda–controle, e através da relação dessas duas forças temos o pior cenário quando o empregado não tem nenhum controle (decisão) e tem uma elevada demanda e o melhor cenário quando tem o maior controle (decisão) e pouca demanda⁷⁷. A metanálise de Lima Jr. (figura 4)⁷⁸ evidenciou que existe uma relação positiva e significativa entre o estresse do trabalho no modelo de Karasek (figura 3) e hipertensão arterial.

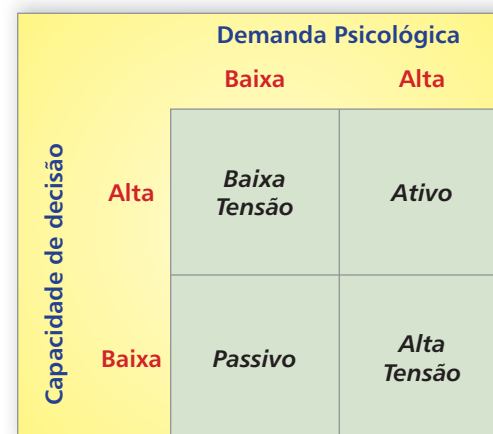
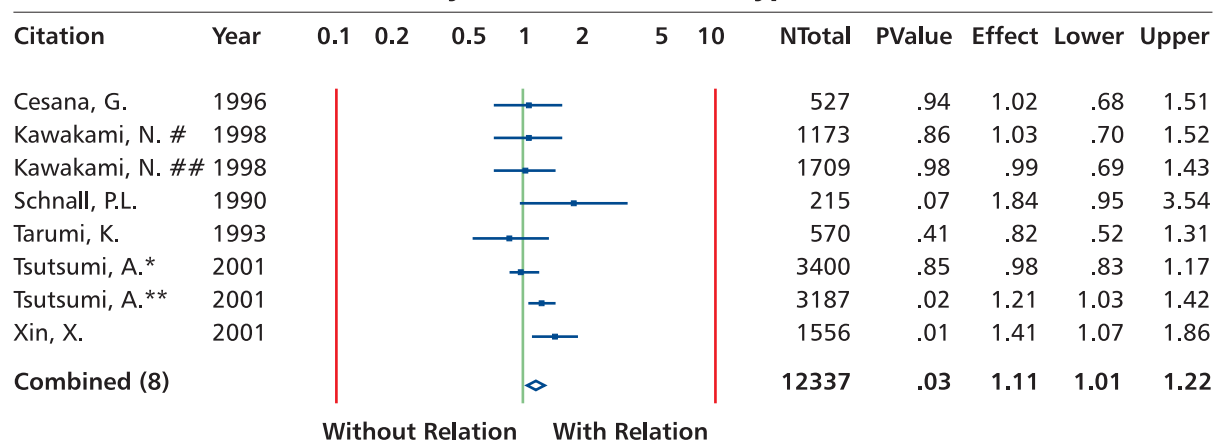


Figura 3
Modelo esquemático do modelo de Karasek – estresse do trabalho.

ARTIGO DE REVISÃO

Meta-Analysis – Job Strain and Hypertension



– Trabalhadores diurnos * Mulheres
– Trabalhadores noturnos ** Homens

Figura 4

Metanálise – estresse de trabalho e hipertensão.

Esse estudo, no entanto, evidenciou que existe um fator não levado em conta, em sua dimensão, no modelo de Karasek, que é o apoio social, muito importante no desenvolvimento de mecanismos reguladores do estresse; para tanto é proposto um modelo esquemático levando em conta esse outro fator, transformando um modelo bidimensional em um tridimensional (figura 5).

O suporte social é um dos recursos de resistência ao estresse mais profundamente estudado⁷⁹. O suporte social é definido como um recurso desenvolvido pelas relações interpessoais, com o objetivo de compartilhar experiências e emoções⁸⁰.

Existem dois modelos dominantes de apoio social:

1. modelo de efeito principal e
2. modelo tampão.

O modelo de efeito principal está embasado no conceito de largas redes sociais, as quais promovem experiências positivas e um sentido que é previsível e estável. Isto está centrado nos relacionamentos sociais e nas redes sociais. O modelo tampão se refere a recursos interpessoais que protegem contra os efeitos negativos do estresse, pela criação de significados específicos aos eventos estressores. Este último modelo está focado em um tipo de apoio funcional bem mais que no estrutural⁸⁰.

Dados prospectivos do estudo de Framingham mostraram que mulheres que trabalhavam sem o apoio do supervisor eram mais predispostas a desenvolver doença coronariana do que aquelas que tinham uma supervisão que as apoiava⁸¹. Outro estudo demonstra que a qualidade de apoio social recebida pelo empregado, de seu supervisor, estava associada a níveis pressóricos mais baixos⁸².

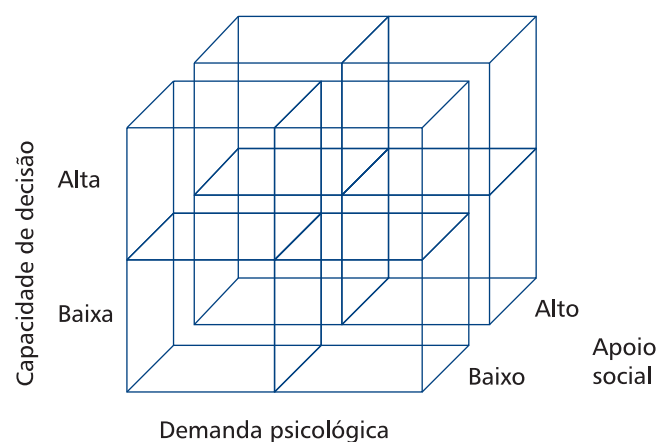


Figura 5

Modelo esquemático tridimensional do estresse do trabalho.

A questão do estresse como um fator de risco para doenças é complexa e frequentemente considerada multifatorial. A simples exposição a estressores não é motivo suficiente para o desenvolvimento de doenças, o indivíduo tem que se mostrar vulnerável a um determinado estressor^{83,84}. O comportamento inadequado de enfrentamento aos estressores é sugerido como contribuinte para esta vulnerabilidade^{85,86}; isso é a própria história de vida da pessoa, bem como seu perfil comportamental do momento. Existe uma linha de pensamento que levanta a hipótese de que o risco de desenvolver doenças é maior nos grupos que apresentam baixo apoio

social^{87,88}. Para melhor entendermos o processo estresse-doença, devemos desenvolver estudos que levem em conta não somente a exposição aos agentes estressores, mas também a disponibilidade, por parte do indivíduo, de recursos para o enfrentamento das demandas estressantes⁸⁹.

Estudar o estresse é um grande desafio, porque essa é uma resposta normal do ser humano e um importante mecanismo fisiológico para manter a vida.

Podemos afirmar que o estresse é um evento multifatorial, sendo considerados fatores constituintes⁹⁰ o meio ambiente; o “meio psicológico” do indivíduo – neste último incluímos a personalidade, humor e experiências prévias; a capacidade de percepção do estressor; a suscetibilidade psicológica ao estresse e a resposta ao estresse. Esses fatores têm um papel determinante nas reações ao estresse.

Podemos comparar o estresse ao caos, que é por definição um sistema do qual não conhecemos ainda a ordem. Utilizando o processo do pensamento cartesiano, podemos separar e ordenar de maneira sistemática um grande número de fatores relacionados ao estresse e buscar, através da lógica matemática (se fosse possível), uma solução menos caótica para o entendimento desse problema; assim sendo podemos sugerir o desenvolvimento de uma equação que poderá assim ser representada:

S = estresse	h_e = apoio social externo
d = demanda	h_i = apoio social interno
c = capacidade de controle	c_d = controle de decisão
r = recompensa	c_i = controle de informação
h = apoio social	r_d = recompensa direta
k = cooperação	r_i = recompensa indireta
β = crenças	r_s = recompensa social
d_p = demanda psicológica	r_e = recompensa empresarial
d_l = demanda de trabalho	π = personalidade (A/B)

$$S = \frac{d_p \times d_l}{(\sum c_j \times \sum h_j \times k) + (\sum r_j)} \times \beta \times \pi$$

Quando reconhecemos a importância de estudarmos a interação desse conjunto de fatores, que nos indica a resposta ao estresse, podemos entender a complexidade que representa estudar as doenças relacionadas ao estresse, especialmente quando associamos doenças também multifatoriais como é o caso da hipertensão arterial.

Na literatura podemos encontrar evidências que apoiam a relação de diferentes estressores e as doenças cardiovasculares,

incluindo a hipertensão arterial, tais como estressores do meio ambiente^{91,92}, resposta ao estresse^{93,94} e estresse como processo^{95,96}.

Por alguns anos tem-se suscitado que o estresse mental, ou uma inadequada relação entre o indivíduo e seu meio ambiente, pode ter um papel fundamental no desenvolvimento da hipertensão. Embora todos considerem saber o que é o estresse, não tem sido tarefa fácil buscar sua definição, sua medida⁹⁰, ou ainda o seu papel na fisiopatologia da elevação da pressão arterial de maneira sustentada. Esse desafio permanece posto e muitas vezes é menosprezado como um fator de risco importante e talvez isto nos seja cobrado muito caro num futuro.

Nós podemos especular que a evolução biológica do ser humano tem sido mais lenta que a modernização social, em seu sentido mais amplo então, a partir desta premissa, podemos inferir que nossa capacidade de adaptação não é a adequada para as demandas do meio ambiente atual, e que a exaustão dos mecanismos de enfrentamento ao estresse pode ser o fator decisivo pelo qual desenvolvemos uma grave doença, a qual poderíamos denominar de: **“Doença Hipertensiva de Adaptação”**.

- O estresse é uma reação natural do ser humano, responsável pela sua homeostase e consequente sobrevivência.
- As reações desencadeadas pelos estressores são estereotipadas, independentemente do agente.
- A cascata de eventos neuroendócrinos, advindos de uma reação estressante, é extremamente complexa, e aparentemente segue vias semelhantes às responsáveis pela fisiopatologia da hipertensão arterial.
- A epigenética pode nos permitir entender boa parte do processo de estruturação fenotípica do processo patológico estresse-hipertensão.
- Precisamos entender esta como mais uma doença de adaptação: doença hipertensiva de adaptação.
- Se não atuarmos nesse fator de risco, ele poderá se tornar um dos mais importantes num futuro próximo, dado o estilo de vida moderno (altamente competitivo) que as pessoas adotaram.
- Não podemos suprimir o estresse de nossas vidas.
- O apoio social aparece como uma promissora abordagem de gerenciamento desse fator de risco.

ARTIGO DE REVISÃO

Referências

1. Henry JP, Liu J, Meehan WP. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner, BM. Hypertension pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press, 1995. p. 905-921.
2. Al'Absi M, Lovallo WR. Hemodynamics during rest and behavioral stress in normotensive men at high risk for hypertension. Psychophysiology 1998; 35: 47-53.
3. Lipp MEN. Stress: conceitos básicos. In: _____. Pesquisa sobre stress no Brasil, saúde, ocupações e grupos de risco. Campinas: Papirus, 1996. p. 17-31.
4. Turner JR. Cardiovascular reactivity and stress: Introduction and overview. In: _____. Cardiovascular reactivity and stress: patterns of physiological response. New York: Plenum Press, 1994. p. 3-11.
5. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. J Psychosom Res 1967; 4: 189-194.
6. Ellis A. Humanistic psychology: the traditional-emotive approach. New York: Julian, 1973.
7. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York: Springer, 1984.
8. Meichenbaum D, Jrenko M. Stress: reduction and prevention. New York, NY: Plenum Press, 1983.
9. Lipp MEN, Rocha JC. Stress, hipertensão e qualidade de vida. Campinas: Papirus, 1994.
10. Triffaux JM. Le concept biopsychosocial du processus de stress. In: Fontaine O, Kulbertus H, Étienne AM. Stress et cardiologie. Paris, Milan, Barcelone: Masson, 1996. p. 37.
11. Lazarus RS, Lazarus BN. Passion and reason. New York: Oxford University Press, 1994.
12. Spielberg C. Understanding stress and anxiety. Curaçau: Multimedia Publication Inc, 1979.
13. Selye H. History. In the _____. The physiology and pathology of exposure to stress. Montreal: Acta Inc. Medical Publisher, 1950.
14. Heylinghen F, Joslyn C, Turchin V. Principia Cybernetica Project. Université Libre de Bruxelles / ULB - Brussel- Belgium. Homeostasis. 2001april. Available from: <http://www.pespmc1.vub.ac.be/HOME-OSTA.html>.
15. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 1936 July 4; 138: 32.
16. Selye H. Evolution of the stress concept. Purely descriptive characterization of the adaptation syndrome. In: _____. The story of the adaptation syndrome. Montreal: Acta Inc. Medical Publisher, 1952. p. 15-43.
17. Selye H. Cardiovascular diseases of adaptation. In: _____. The physiology and pathology of exposure to stress. Montreal: Acta Inc. Medical Publishers, 1950. p. 558-576.
18. Donninson CP. Civilization and Disease. Baltimore: William Wood & Co, 1938.
19. Ayman D, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension: the differences between clinic and home readings before treatment. Am J Med Sci 1940; 200: 465-474.
20. Graham JDP. High blood-pressure after battle. The Lancet 1945 February; 24: 239-240.
21. Dahl LK, Knudsen KD, Heine M, Leiti G. Hypertension and stress. Nature 1968 Aug; 735-736.
22. James S. Psychosocial precursors of hypertension: Long term effects. Behavior therapy 1987; 18: 325.
23. Rose R, Rosenfield A. A study of air traffic controller - their job, health and morale. Federal Aviation Administration Air Traffic Controller Health Changes Study. A prospective investigation of physical, psychological and work-related changes. 903, 1973.
24. McKinney M, Miner M, Ruddel H. The standardized mental stress test protocol: Test-retest reliability and comparison with ambulatory blood pressure monitoring. Psychophysiology 1985; 22: 453.
25. Matthews K, Cottingham E, Talbott E. Stressful work conditions and diastolic blood pressure among blue-collar factory workers. Am J Epidemiol 1987; 126: 280.
26. Timio M, Lippi G, Venanzi S, Gentili S, Quintaliani G, Verdura C et al. Blood pressure trend and cardiovascular events in nuns in a secluded order: A 30-year follow-up study. Blood Press 1997; 6(2): 81-87.
27. Dimsdale J, Pierce C, Schoenfeld D, Brown A, Zusman R, Graham R. Suppressed anger and blood pressure: The effects of race, sex, social class, obesity, and age. Psychosom Med 1986; 48(6): 430-436.
28. Dressler W, Mata A, Chavez A. Arterial blood pressure and individual modernization in Mexican community. Soc Sci Med 1987; 24: 679.
29. AMERICAN HEART ASSOCIATION: National heart lung and blood institute. 1998. Available from URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/frmingham/design.htm>.
30. Dawkins R. The selfish gene. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1989.
31. Orstein D, Sobel DS. The brain as a health maintenance organization. In: Orstein R, Swencionis A. The healing brain: a scientific reader. New York: Guilford, 1990. p. 10-21.
32. Andreassi JL. Psychophysiology: human behavior and physiological response. 2nd ed. Hillsdale: Erlbaum, 1989.
33. Turner JR. The nervous, endocrine and cardiovascular system. In: _____. Cardiovascular reactivity and stress - patterns of physiological response. New York: Plenum Press, 1994. p. 13-35.
34. Henry JP, Stephens PM. Stress, health, and social environment: a sociobiologic approach to medicine. New York: Springer-Verlag, 1977.
35. Henry JP, Grim CE. Psychosocial mechanisms of primary hypertension. J Hypertens 1990; 8: 783-793.
36. Floras JS. Epinephrine and the genetics of hypertension. Hypertension 1992; 19(1): 1-18.
37. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. Hypertension 1993; 21: 886-893.
38. Sapolski RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. Endocr Rev 1986; 7(3): 284-301.
39. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med 1993; 153: 2093-2101.
40. Boudereine M, Timsit-Berthier M, Legros JJ. Qu'est-ce que le stress? Rev Med Liège 2000; 52(8): 541-549.



41. Dantzer R. La neurobiology du stress. In: Goureau JP. Stress et anxiété: les faux semblants. IEEP, Upjohn; 1993. p 59–91.
42. Toates F. Stress, conceptual and biological aspects. In: Stress. Chichester, New York, Briarbane, Toronto, Singapour: Wiley J. and Sons Eds, 1995. p. 86–121.
43. Stratakis CA, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress: implications for growth and development. *Horm Res* 1995; 43: 162–167.
44. Nikolarakis KE, Almeida OFX, Herz A. Stimulation of hypothalamic beta-endorphin and dynorphin release by corticotropin releasing factor (*in vitro*). *Brain Res* 1986; 399(1): 152–155.
45. Lamberts SWJ, Verleum T, Oosterom R, De Jong F, Hackeng WHL. Corticotropin-releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(2): 298–303.
46. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin. *Nature* 1986; 319: 126–129.
47. Benarroch EE. Neuropeptides in the sympathetic system: presence, plasticity, modulation, and implications. *Ann Neurol* 1994; 36: 6–13.
48. Bohus B, Kovacs G, De Wied D. Oxytocin, vasopressin, and memory: opposite effects on consolidation and retrieval process. *Brain Res* 1978; 157: 414–417.
49. Buijs RM. Vasopressin and oxytocin—their role in neurotransmission. *Pharmacol Ther* 1983; 40: 573–629.
50. De Wied D. Central actions of neurohypophysial hormones. *Progr Brain Res* 1983; 60: 155–167.
51. Richard P, Moos F, Freund-Mercier MJ. Central effects of oxytocin. *Physiol Rev* 1991; 71: 331–370.
52. Legros JJ. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(7): 649–655.
53. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann SM. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Bras J Med Biol Res* 2000; 33: 625–633.
54. Jankowski M, Hajar F, Al Kavas S, Mukaddam-Daher S, Hoffman G, McCann SM et al. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95(24): 14558–14563.
55. Bartelstone HJ, Nasmyth PA. Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip. *Am J Physiol* 1965; 208: 754.
56. Mitchell LD, Baron K, Brody MJ, Johnson AK. Two possible actions for circulating angiotensin II in the control of vasopressin release. *Peptides* 1982; 3(3): 503–507.
57. Brooks VL, Keil LC, Reid IA. Role of the renin-angiotensin system in the control of vasopressin secretion in conscious dogs. *Circ Res* 1986; 58: 829–838.
58. Hoffman PK, Share L, Crofton JT, Shade RE. The effect of intracerebroventricular indomethacin on osmotically stimulated vasopressin release. *Neuroendocrinology* 1982; 34(2): 132–139.
59. Brooks DP, Share L, Crofton JT, Nasjeletti A. Central indomethacin enhances volume-dependent vasopressin release. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1984; 247(6): R1017–R1021.
60. Jindra A, Kvetnansky R. Stress-induced activation of inactive renin. *J Biol Chem* 1982; 257: 5997–5999.
61. Van der Kar LD, Lawrence CR, McWilliams K, Kunimoto K, Bethea CL. Role of midbrain raphe in stress-induced renin and prolactin secretion. *Brain Res* 1984; 311(2): 333–341.
62. McDougall SJ, Roulston CA, Widdop RE, Lawrence AJ. Characterization of vasopressin V(1A), angiotensin AT(1), and AT(2) receptor distribution and density in normotensive and hypertensive rat brain stem and kidney: effects of restraint stress. *Brain Res* 2000; 883(1): 148–156.
63. Swanson LW, Kuypers HG. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double labeling methods. *J Comp Neurol* 1980; 194(3): 555–570.
64. Cunningham ET, Sawchenko PE. Anatomical specificity of noradrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. *J Comp Neurol* 1988; 274: 60–76.
65. Danese RD, Aron DC. Cushing's syndrome and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(2): 299–324.
66. Lyall F, Morton JJ, Lever AF, Cragoe EL. Angiotensin II activates Na⁺-H⁺ exchange and stimulates growth in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1988; 6(suppl 4): S438–S441.
67. Crews D. Epigenetics and its implications for behavioral neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 344–357.
68. Matouk CC; Marsden PA. Epigenetic regulation of vascular endothelial gene expression. *Circ Res* 2008; 102: 873–887.
69. Waddington CH. Organisers and gene. Cambridge: Cambridge University Press, 1940.
70. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 1942; 150: 563–565.
71. Gilbert SF. The genome in its ecological context: philosophical perspectives on interspecies epigenesis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 981: 202–218.
72. Gilbert SF, Sarkar S. Embracing complexity: organicism for the 21st century. *Dev Dyn* 2000; 219: 1–9.
73. Champagne FA. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29(3): 386–397.
74. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruption and male fertility. *Science* 2005; 308(5727): 1466–1469.
75. Anway MD, Leathers C, Skinner MK. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease. *Endocrinology* 2006; 147(12): 5515–5523.
76. Gottlieb G. Developmental-behavior initiation of evolutionary change. *Psychol Rev* 2002; 109: 211–218.
77. Karasek RA, Theorell T. Healthy work: stress, productivity, and the reconstruction of working life. New York: Basic Books; 1990.
78. Lima Jr E. Stress as risk factor for hypertension. Meta-Analysis. 128f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Serviço de Nefrologia, Universidade de Liège, Bélgica, 2002.
79. Maunder RG, Hunter JJ. Attachment and psychosomatic medicine: developmental contributions to stress and disease. *Psychosom Med* 2001; 63(4): 556–567.
80. Mutran EJ, Reitzes DC, Mossey J, Fernandez ME. Social support, depression, and recovery of walking ability following hip fracture surgery. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1995; 50(6): S354–S361.



ARTIGO DE REVISÃO

PRESSÃO ARTERIAL E ESTRESSE: IMPLICAÇÕES NO
DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

81. Wright EO, Costello C, Hachen D, Sprague J. The american class structure. *Am Soc Rev* 1982; 47: 709–726.
82. Johnson JV, Johansson G. The psychosocial work environment and health: work organization, democratization, and health. Amityville, NY: Baywood, 1991.
83. Zubin J. Role of vulnerability in the etiology of schizophrenic episodes. In West LJ, Flinn DE. *Treatment of schizophrenia: progress and prospects*. New York: Grune & Stratton, 1976.
84. Kobasa SC. Stressful life events, personality, and health: an inquiry into hardiness. *J Pers Soc Psychol* 1979; 37: 1–11.
85. Baum A, Singer JE, Baum CS. Stress and environment. *J Soc Issues* 1981; 37: 4–35.
86. Gentry WD, Kobasa SC. Social and psychological resources mediating stress-illness relationship in humans. In: Gentry WD. *Handbook behavioral medicine*. New York: Guilford, 1984.
87. Coob S. Social support as a moderator of life stress. *Psychosom Med* 1976; 38: 300–314.
88. Kahn RA. *Work and health*. New York: Wiley, 1981.
89. Kasl SV, Cobb S. Blood pressure changes in men undergoing job loss: a preliminary report. *Psychosom Med* 1970; 32: 19–38.
90. Pickering TG. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Cur Hypertens Rep* 2001; 3: 249–254.
91. Trichopoulos D, Katsouyanni K, Zavitsanos X, Tzonou A, Dalla-Vorgia P. Psychological stress and fatal heart attack: the Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet* 1983; 1(8322): 441–444.
92. Dobson AJ, Alexandre HM, Malcom JA. Heart attacks and the Newcastle earthquake. *Med J Aust* 1991; 155: 757–761.
93. Miller TQ, Smith TW, Turner CW, Guijarro ML, Hallet AJ. A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychol Bull* 1996; 119: 322–348.
94. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE. Anger expression and incident stroke: prospective evidence from the Kuopio ischemic heart disease study. *Stroke* 1999; 30: 523–528.
95. Bosma H, Peter R Siegrist J, Marmot MG. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health* 1998; 88: 68–74.
96. Bosma H, Stansfeld SA, Marmot MG. Job control, personal characteristics, and heart disease. *J Occup Health Psychol* 1998; 3: 402–409.



CASO CLÍNICO

Discussão de caso clínico: crise hipertensiva, hipertensão resistente e transtorno de ansiedade por hiperaldosteronismo primário

Hypertensive crisis, resistant hypertension and anxiety disorder
caused by primary aldosteronism

Cibele Isaac Saad Rodrigues

Professora Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, campus Sorocaba – PUC-SP,
Doutora em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM, Coordenadora do Departamento de
Hipertensão da SBN

Rodrigo Saad Rodrigues

Acadêmico do Curso Médico da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, campus Sorocaba – PUC-SP

Ronaldo D'Ávila

Professor Assistente-Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, campus
Sorocaba – PUC-SP, Mestre e Doutor pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM

Enio Marcio Maia Guerra

Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, campus Sorocaba – PUC-SP,
Mestre em Educação pela UNISO

Ricardo Augusto de Miranda Cadaval

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, campus Sorocaba – PUC-SP,
Mestre e Doutor pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM

Fernando Antonio Almeida

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, campus Sorocaba – PUC-SP,
Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM

Resumo

Trata-se de caso clínico de paciente portador de HA resistente, secundária a hiperaldosteronismo primário por adenoma de suprarrenal esquerdo produtor de aldosterona, sem hipopotassemia, com síndrome metabólica inicial e manifestação por crises hipertensivas e transtorno de ansiedade. Apresentou boa evolução clínica com a ressecção laparoscópica do tumor, estando logo após a cirurgia, e mesmo atualmente, normotenso sem qualquer uso de anti-hipertensivos. Aspectos da prevalência, do diagnóstico e do tratamento de hiperaldosteronismo primário são abordados, enfatizando-se que a suspeição de causa secundária deve ser realizada em casos de refratariedade ao tratamento. Ainda que na ausência de hipocalemia, o hiperaldosteronismo primário precisa ser rastreado por meio da relação aldosterona/renina. A adrenalectomia laparoscópica constituiu-se em grande avanço nas doenças adrenais unilaterais.

Palavras-chave

Crise hipertensiva, hipertensão resistente, transtorno de ansiedade, hipertensão arterial secundária, hiperaldosteronismo primário, adenoma de suprarrenal.

Abstract

We described the clinical course of a patient with resistant hypertension secondary to primary aldosteronism caused by left adrenal aldosterone producing adenoma, with clinical presentation of metabolic syndrome, no hypokalemia and early manifestation of hypertensive crisis and generalized anxiety disorder. The patient became normotensive after laparoscopic adrenalectomy with no further use of antihypertensive drugs. Major aspects of the prevalence, diagnosis and treatment of primary aldosteronism are discussed, emphasizing that doctors have to increase efforts at case-finding. A secondary cause should be considered in resistant hypertension and, even in the absence of hypokalemia, primary hyperaldosteronism must be screened by plasma aldosterone/plasma renin activity ratio. The development of laparoscopic adrenalectomy has been a great advance for patients with unilateral adrenal disease.

Key words

Hypertensive crisis, resistant hypertension, anxiety disorder, secondary hypertension, primary aldosteronism, adrenal adenoma.

Não há conflito de interesses para este artigo.

Endereço para correspondência:

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, campus Sorocaba – PUC-SP
Praça Dr. José Ermírio de Moraes, 290 – 18030-230 – Sorocaba – SP. Email: cibele.sr@gmail.com



CASO CLÍNICO

Identificação

L.A.V., 45 anos, do sexo masculino, de cor branca, casado, médico, natural de Cândido Mota (SP) e procedente de Sorocaba (SP).

Queixa principal

Episódios de “crise hipertensiva” há um ano e seis meses.

História clínica

Sem nada antes apresentar, o paciente refere que no dia 7 de setembro de 2007, ao entrar em cirurgia, sentiu-se mal, com cefaleia frontotemporal bilateral, de forte intensidade, sem outros sintomas. Aferiu a sua pressão arterial (PA) e obteve o valor de 180 x 120 mmHg. Relata, até então, ser normotenso e assintomático. Procurou um cardiologista, que confirmou hipertensão arterial (HA) em duas outras oportunidades, iniciando tratamento com mudanças no estilo de vida (MEV) e inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Solicitou rotina laboratorial mínima para HA (sic), que resultou normal.

Nove dias depois, acordou de madrugada com sensação de morte, mal-estar, taquicardia (130 bpm) e ansiedade. Foi ao pronto-socorro, onde a medida da PA resultou 230 x 130 mmHg. Foi medicado com captopril VO e benzodiazepínico IV, permanecendo em observação por seis horas, recebendo alta hospitalar depois.

Retornou ao cardiologista para investigação, e o mesmo solicitou exames laboratoriais bioquímicos, monitorização ambulatorial da PA, ultrassonografia renal e de vias urinárias, com doppler de artérias renais e dosagem de metanefrinas urinárias. Nessa oportunidade, associou hidroclorotiazida 12,5 mg/dia e atenolol 50 mg/dia, obtendo bom controle pressórico.

Em agosto de 2008 retornou ao cardiologista para avaliação rotineira, trazendo exames laboratoriais normais e queixando-se de sangramento anal por fissura, investigada por colonoscopia, que mostrou presença de divertículos. A partir dessa consulta o paciente passou a apresentar labilidade pressórica e crises de ansiedade.

Em outubro do mesmo ano, o paciente refere ter apresentado crises de angústia, acompanhadas de sudorese nual e perilabial intensa, mal-estar, sensação de taquicardia, insônia, cefaleia pouco frequente, tonturas, escotomas esporádicos e aumentos da PA chegando a 200 x 100 mmHg, mesmo com uso regular de três drogas. A dosagem do atenolol foi aumentada para 100 mg/dia por um colega, no corredor do hospital. Só então procurou-nos para seguimento.

Interrogatório complementar

Epistaxes desde o diagnóstico de HA, edema vespertino discreto e cansaço nos membros inferiores, sem alterações urinárias.

Antecedentes pessoais

HA conhecida desde setembro de 2007, doenças comuns na infância, nefrolitíase há seis anos, apendicectomia há trinta anos, rinoplastia há vinte anos, fissura anal e diverticulose em agosto de 2008.

Antecedentes familiares

Mãe viva com neoplasia de parótida, pai falecido aos 63 anos com diagnóstico de neoplasia gástrica, irmão hipertenso com 59 anos, irmã de 54 anos com sequela de encefalite.

Hábitos e vícios

Não fuma, bebe vinho socialmente, nunca utilizou drogas ilícitas, está fazendo atividade física regular e dieta hipossódica e hipocalórica desde o diagnóstico de HA. Anteriormente era sedentário e não fazia dieta.

Exame físico

- Paciente longilíneo, bom estado geral, orientado, mucosas coradas, hidratadas, eupneico, afebril. Tireoide normal à palpação.
- **Aparelho cardiovascular:** pulsos periféricos e carotídeos palpáveis e simétricos bilateralmente. Íctus palpável no 5º EICE, na LHCE, duas polpas digitais. Coração rítmico, sem sopros. Ausência de estase jugular pulsátil.
- Pressão arterial aferida na posição sentada em membro superior direito, com manguito apropriado:
162 x 102 mmHg.
Frequência cardíaca = 66 bpm.
- Peso = 85 kg.
- Altura = 185 cm.
- IMC = 24,8 kg/m².
- Circunferência abdominal = 92 cm.
- Peso anterior = 94 kg.
- IMC anterior = 27,5 kg/m².
- Aparelho respiratório: pulmões limpos.
- **Abdome:** flácido, globoso, indolor à palpação, sem visceromegalias, sem sopros.
- Membros inferiores: sem edemas.
- Fundoscopia: K.W. I.

Exames laboratoriais bioquímicos e hormonais realizados em 2007 e dezembro de 2008:

	2007	Dez/2008
Hematócrito	49%	52%
Hemoglobina	16,8 g/dL	17,1 g/dL
Colesterol total	197 mg/dL	203 mg/dL
HDL	37 mg/dL	34 mg/dL
Triglicérides	182 mg/dL	160 mg/dL
Glicemia	104 mg/dL	105 mg/dL
Ácido úrico	6,4 mg/dL	6,4 mg/dL
Creatinina	0,9 mg/dL	1,0 mg/dL
Ureia	36 mg/dL	30 mg/dL
Potássio	4,0 mEq/L	3,7 mEq/L
Sódio	139 mEq/L	139 mEq/L
Urina I	Normal	Normal
TSH us	1,85 μ UI/mL	1,75 μ UI/mL

Exames hormonais (dezembro de 2008):

- Aldosterona = 16,4 ng/dL. Repetida em janeiro = 34 ng/dL. Renina = < 0,4 ng/mL/h (repetida em janeiro). Relação aldosterona/renina = 41 e 85 em janeiro.
- 18 OH corticosterona = 20 ng/dL (4 a 37 ng/dL).
- Metanefrinas: 348 ug/24h e normetanefrinas = 391 ug/24h, total = 739 ug/24h (90 a 690 ug/24h). > 1.300 ug/24h são sugestivos de feocromocitoma.
- Catecolaminas plasmáticas: NE = 293 pg/mL (112 a 658), E = 98 pg/mL (< 50) e DOPA < 10 pg/mL (< 10).
- Catecolaminas urinárias: NE = 102 ug/24h (15 a 80), E = 12 ug/24h (até 20) e DOPA = 264 ug/24h (965 a 400).

Exames de imagem

- Ecocardiograma: normal, F.E. = 79%, septo interventricular e parede posterior = 10 mm. Doppler: sem alterações significativas.
- Radiografia de tórax: sem alterações pleuropulmonares.
- Eletrocardiograma: ritmo sinusal com FC = 58 bpm, eixo do QRS = 30°, traçado compatível com a normalidade. Ver figura 1.

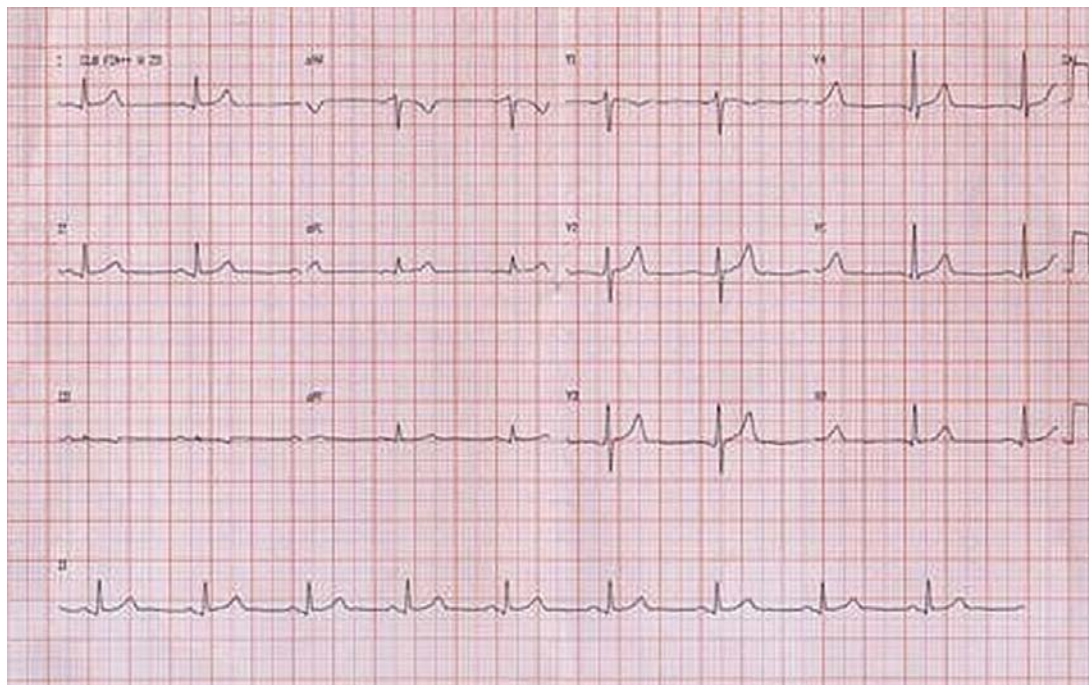


Figura 1
Eletrocardiograma.

CASO CLÍNICO

- **MAPA:** Comportamento anormal das pressões sistólicas e diastólicas nas 24h, mesmo em uso de medicação hipotensora. Ver figura 2.
- US renal e de vias urinárias com doppler: sem alterações.
- **Tomografia computadorizada de abdome:** presença de imagem bem delimitada compatível com tumor de adrenal E, medindo cerca de 1,0 x 1,0 cm. Ver figuras 3 e 4, nos locais da imagem apontados pelas setas.

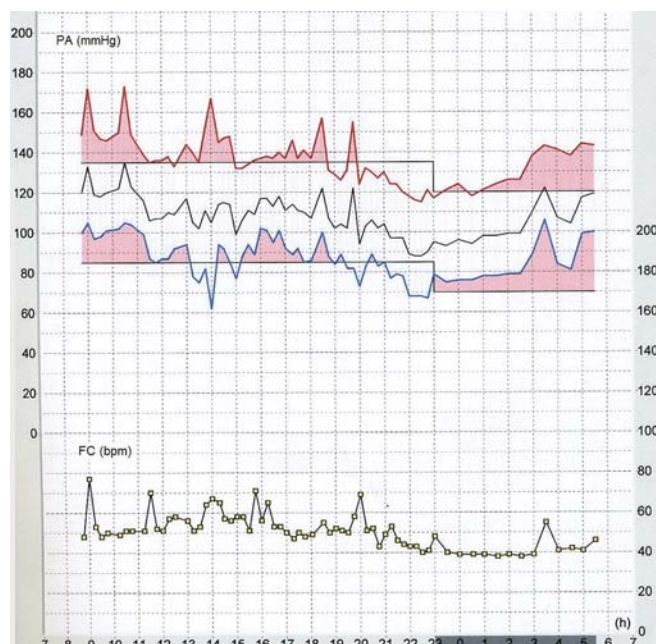


Figura 2
Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

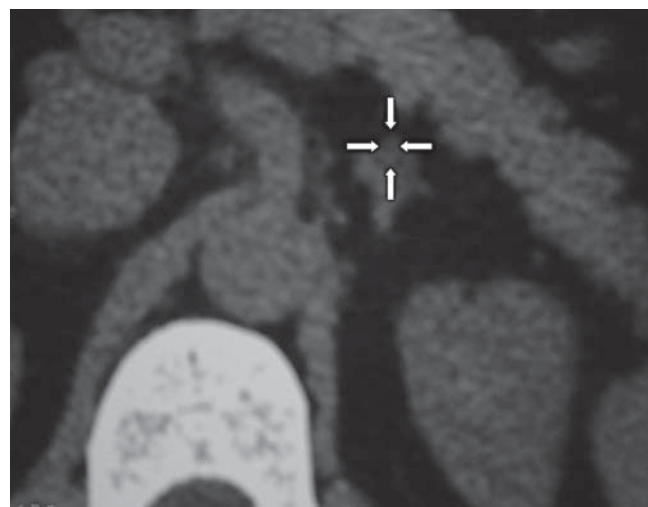
Tratamento

MEV, olmesartana 40 mg/dia, hidroclorotiazida 12,5 mg/dia, atenolol 100 mg/dia, atorvastatina 10 mg/dia. Após suspeita diagnóstica foi introduzida espironolactona 50 mg/dia, sendo posteriormente aumentada para 100 e 200 mg/dia.

Evolução

Realizado diagnóstico foi indicada adrenalectomia laparoscópica para retirada de tumor em suprarrenal esquerda, cujo resultado anatomopatológico foi: suprarrenal esquerda pesando 10 g, medindo 7,0 x 1,5 x 1,2 cm; adenoma central produtor de aldosterona (APA) não-invasivo de 1,0 cm x 1,0 cm, grau nuclear baixo, índice mitótico zero, > 95% de células claras, sem necrose.

Boa evolução no pós-operatório, sem drogas anti-hipertensivas, PA controlada. Relação aldosterona (3,3 ng/dL)/renina



Figuras 3 e 4
Tomografia computadorizada de abdome.

(0,6 ng/mL/h) = 5,5; repetida com valores semelhantes em março. Continua ansioso. Diagnóstico de transtorno de ansiedade.

Discussão

Podemos afirmar que o paciente L.A.V. era portador de hipertensão arterial resistente, que, segundo os critérios estabelecidos pelos *Guidelines* da *American Heart Association*¹, é definida como pressão arterial que permanece acima da meta pressórica, apesar da utilização de três agentes anti-hipertensivos de diferentes classes terapêuticas, em doses ótimas, sendo idealmente uma das drogas um diurético. A nova conceituação prevê que mesmo indivíduos com PA controlada com quatro ou mais anti-hipertensivos sejam também considerados hipertensos resistentes¹. Nesse grupo de pacientes devemos buscar sempre aqueles que possam ter uma causa reversível de hipertensão arterial. Identifica-se



também que, a princípio, o diagnóstico de síndrome metabólica era apropriado, considerando-se quaisquer dos critérios utilizados nas classificações disponíveis em nível nacional² e internacional³⁻⁶. As definições atuais de síndrome metabólica são úteis e práticas, embora não-consensuais, permitindo a identificação de indivíduos sob risco duas a três vezes maior de desenvolver diabetes melito tipo 2, doença aterosclerótica e morte cardiovascular. Segundo o capítulo 2 das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁷, o paciente L.A.V. apresentava hipertensão arterial estágio 3 acompanhada dos seguintes fatores de risco cardiovascular: dislipidemia, glicemia de jejum alterada e circunferência da cintura aumentada. Seu quadro clínico também era compatível com crise hipertensiva, no caso, caracterizada por urgência, já que apresentou aumento abrupto e sintomático da PA, sem apresentar descompensação crítica de órgãos-alvo, com risco iminente de morte⁸. Ao procurar o pronto-socorro, o colega que o atendeu optou pelo uso de captopril via oral e benzodiazepínico intravenoso, este último possivelmente com a finalidade de diminuir a evidente ansiedade. Chama a atenção o fato de o paciente ignorar ser hipertenso anteriormente e a primeira manifestação ser a de crises hipertensivas de repetição com necessidade de associação de drogas, incluindo um diurético tiazídico. Posteriormente, já com o diagnóstico confirmado, necessitou de doses progressivas de espironolactona para obtenção de controle pressórico, que lhe trouxeram como efeito indesejável ginecomastia dolorosa. Essa apresentação incomum poderia ser explicada por uma doença subjacente que justificasse o quadro clínico. Certamente, deveria-se pensar em pseudorresistência, o que foi afastado. Feocromocitoma, embora represente causa rara de HA seria outra ótima hipótese diagnóstica, já que ele apresentava variabilidade pressórica associada à tríade de sua suspeição, composta por cefaleia, sudorese e taquicardia especialmente durante as crises. Ocorre que os exames laboratoriais (metanefrinas e catecolaminas) e de imagem (TC) foram negativos⁹. Recentes estudos indicam que o hiperaldosteronismo é doença muito mais comum do que se pensava outrora¹⁰, respondendo por 6,1% em 600 pacientes estudados por Mosso e colaboradores¹¹. Neste estudo, a prevalência chegou a 13% nos hipertensos graves (PA > 180/110 mmHg) e, de modo interessante e consistente, a maioria não apresentava hipopotassemia. Estudos subsequentes em clínicas especializadas de diferentes continentes confirmaram que a prevalência de hiperaldosteronismo é alta e chega a 23%¹, quando se utiliza de rotina a relação aldosterona/renina como teste de *screening*, com valor suspeito para hiperaldosteronismo > 30. As recomendações para a coleta adequada dos hormônios estão descritas no *Clinical Practice Guideline* da *Endocrine Society*¹². Exames confirmatórios adicionais devem ser realizados antes da decisão terapêutica. Testes de supressão com sobrecarga de sódio intravenosa

de 500 mL de soro fisiológico infundido em 4 horas, ou a administração de fludrocortisona na dose de 0,1 mg por via oral de 6/6h por três dias, ou ainda sobrecarga oral de sódio (6 a 10 g) podem ser úteis. Revelam-se positivos quando a aldosterona plasmática for > 5 a 10 ng/dL e/ou a aldosterona urinária > 10 a 14 ng/dL. Lembrar que é necessário retirar os hipotensores, desde que o benefício se mostre superior ao risco, podendo ser mantidos ou introduzidos em substituição os seguintes fármacos: verapamil, hidralazina, prazosina e/ou metildopa.

A tomografia computadorizada (TC) de suprarrenais é o exame de imagem mais sensível e mandatório na distinção entre comprometimentos uni ou bilaterais. Ressalte-se que a ressonância nuclear magnética é mais cara e, neste caso, apresenta menor resolução espacial, não distinguindo incidentalomas de microadenomas¹². O cateterismo venoso seletivo das adrenais com coleta de aldosterona e cortisol, por radiologista experiente, costuma mostrar lateralização no lado comprometido, complementando o diagnóstico de forma acurada¹³.

No paciente L.A.V. não restaram dúvidas, após a realização da relação aldosterona/renina (41 e 85), de que estávamos diante de forte suspeita de adenoma de suprarrenal produtor de aldosterona (APA), confirmada posteriormente pela TC. Levando-se em conta a boa resposta pressórica com o uso de espironolactona, optou-se pela não-realização de testes adicionais e pelo encaminhamento para adrenalectomia laparoscópica esquerda, que foi curativa em relação à hipertensão e à normalização da relação aldosterona/renina.

Mesmo após o procedimento cirúrgico, o paciente manteve-se ansioso e foi encaminhado ao psiquiatra para acompanhamento. Curiosamente, o diagnóstico de transtorno de ansiedade era esperado porque a ocorrência desse tipo de doença é muito mais prevalente em pacientes portadores de aldosteronismo primário do que na população em geral, sendo que essa associação também foi comprovada em estudos experimentais prévios¹⁴. Atualmente está sentindo-se bem melhor com o uso de antidepressivo e tratamento psicoterápico.

Em resumo, trata-se de um paciente portador de HA resistente, secundária a hiperaldosteronismo primário por adenoma de suprarrenal produtor de aldosterona, sem hipopotassemia, com síndrome metabólica inicial e manifestação por crises hipertensivas e transtorno de ansiedade. Apresentou boa evolução clínica com a ressecção laparoscópica do tumor, normalizando a PA sem qualquer uso de anti-hipertensivos. Esse caso nos mostra que a história e o exame clínicos são fundamentais, quer com pacientes médicos ou não. São eles os balizadores das condutas diagnósticas e terapêuticas a serem tomadas. A suspeição de causa secundária deve ser pensada em casos de refratariedade ao tratamento e, ainda que na ausência de hipocalemia, o hiperaldosteronismo primário deve ser rastreado por meio da relação aldosterona/renina.



CASO CLÍNICO

Referências

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25): 510–526.
2. Brandão AP, Brandão AA, Nogueira AR, Suplicy H, Guimarães JI, Oliveira JEP. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Hipertensão* 2004; 7(4): 123–159.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of *Diabetes mellitus* and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of *Diabetes mellitus*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Acessado em setembro de 2008.
4. Executive Summary of the Third Report of the Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285(19): 2486–2497. Follow up report. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059–1062.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/NHLBI scientific statement diagnosis and management of metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112(17): 2735–2752.
7. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2010; 17(1): 11–17.
8. Hopkins C. Hypertensive emergencies. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/758544-overview>. Acessado em 12/06/2010.
9. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.
10. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(5): 607–618.
11. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–165.
12. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3266–3281.
13. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al; for The PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(11): 2293–2300.
14. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychological aspects of primary aldosteronism. *Psychother Psychosom* 2006; 75(5): 327–330.



ENFERMAGEM

Aderência terapêutica

Therapeutic compliance

Hercules Ferreira Ribeiro

Mestre em Nefrologia – Disciplina de Nefrologia – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM,
Enfermeiro do Hospital Geral do Grajaú – UTI neonatal

Frida Liane Plavnik

Mestre e Doutora em Nefrologia – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM

Nárcia Elisa Bellucci Kohlmann

Mestre em Nefrologia – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM,
Coordenadora do Departamento de Enfermagem da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Resumo

A falta de aderência do paciente ao tratamento da hipertensão arterial continua sendo um importante desafio para os profissionais que trabalham nessa área. O controle inadequado da pressão arterial acarreta aumento não só nos custos como também nos riscos de eventos cardiovasculares. Provavelmente o fator responsável mais importante por um controle reduzido da pressão seja a baixa aderência do paciente ao tratamento medicamentoso. Vários estudos foram feitos para avaliar quais problemas influenciam na menor aderência ao tratamento medicamentoso, mas talvez o próprio desconhecimento dos riscos da doença e suas consequências precisem ser mais trabalhados.

Palavras-chave

Aderência, hipertensão arterial, terapêutica, anti-hipertensivos.

Abstract

Non-compliance to hypertension treatment remains an important challenge for healthcare professionals. The inadequate blood pressure control leads to an increase in public health costs as well as in the risk of cardiovascular events. Probably the most important factor for a reduced pressure control is the low compliance to drug treatment. Several studies have evaluated which problems affect this low compliance, however, inadequate awareness of disease's risk and its consequences need to be further studied.

Key words

Compliance, high blood pressure, therapeutic approach, anti-hypertensive agents.

Endereço para correspondência:

Rua Leandro Dupret, 365 – Vila Clementino
04025-011 – São Paulo – SP
Tel: (11) 5904-0400
narcia@hrim.com.br



ENFERMAGEM

O principal objetivo do tratamento da hipertensão é reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. Na população de pacientes hipertensos, apenas 59% recebem tratamento regular e, mais importante, cerca de 31% a 34% desses alcançam o controle adequado da pressão arterial^{1,2}. Os pacientes com hipertensão têm um aumento nas taxas de eventos coronarianos, acidente vascular encefálico, doença renal em fase final, e insuficiência cardíaca^{3,4}. Assim, a concomitância dos fatores de risco associados à hipertensão suporta a importância da aderência ao tratamento crônico da hipertensão.

Os agentes anti-hipertensivos, por sua vez, já demonstraram redução no risco de eventos cardiovasculares, com subsequente redução na morbidade e mortalidade cardiovascular^{5,6}. Parte dessa falta de controle, no entanto, deve-se à não-aderência ao tratamento e, assim, é importante uma ação mais efetiva nos fatores que interferem na não-aderência para prevenir, além da mortalidade cardiovascular, uma série de efeitos adversos, como hospitalização por causas cardiovasculares, procedimentos de revascularização⁷, diálise, e o alto custo associado⁸.

As evidências demonstram que o controle da pressão alta pode ser alcançado, em muitos pacientes, com duas ou mais medicações^{9,10}.

A não-aderência é um importante fator de risco, mas muitas vezes não é reconhecida pela população, e se o paciente não tomar regularmente a medicação prescrita para atenuar a doença cardiovascular, os ganhos em potencial da terapêutica não existirão. Barreiras à adesão ao medicamento são multifatoriais, e incluem regimes complexos de medicação e fatores de conveniência, como, por exemplo: a frequência das dosagens, fatores comportamentais, isso aliado ao tratamento de outras doenças assintomáticas¹¹.

Fatores de aderência relacionados a idade, sexo e etnia

Estudos sobre adesão examinaram o efeito de diferentes fatores, como idade, etnia, sexo e fatores externos, tais como classe das drogas, o tipo de efeitos adversos e custos dos medicamentos¹². O efeito da idade em estudos realizados com pacientes idosos (≥ 65 anos) mostrou que apenas 20% desses pacientes apresentam aderência ao tratamento. Um estudo feito por Monane *et al.* mostrou que idade mais avançada (75 a 84 anos, quando comparados com pacientes com idade entre 65 a 74 anos) e raça branca estão associadas com melhor adesão ao tratamento. Pacientes mais idosos estão mais motivados a aderir, devido à gravidade da doença, e os mais idosos mais ainda, por terem um cuidador em casa que lhes administra as medicações. Diferenças de nível educacional, acesso às vias de comunicação e possibilidade de ter um cuidador podem também explicar os achados para raça neste estudo¹³. Vários outros fatores envolvidos são le-

vados em consideração, quando se refere à adesão, além do sexo¹⁴, como efeitos adversos e tolerabilidade da droga¹⁵⁻¹⁷ e o custo, que para o paciente pode ser um fator relevante¹⁸⁻²⁰. Lessa e Fonseca²¹ avaliaram 200 pacientes em um estudo transversal, comparando diferenças raciais no controle da hipertensão arterial e adesão ao tratamento, e constataram que apenas 11% aderiram ao tratamento; a não-adesão em brancos foi de 10,7%; em pardos 22,0%, e em negros, 24,7%. No trabalho feito por Gehi *et al.*, que avaliou prospectivamente o risco de desenvolver eventos cardiovasculares associados ao abandono de medicação através do autorrelato de 1.015 pacientes com doença coronariana estabelecida, os participantes, em uma única questão, respondiam: "No mês passado, quantas vezes você tomou sua medicação como o seu médico receitou?". Os eventos cardiovasculares (como morte por doença coronariana, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) foram avaliados durante 3,9 anos de acompanhamento. Identificou-se que participantes não-aderentes foram mais propensos que os participantes aderentes a desenvolver eventos cardiovasculares durante o seguimento (22,9% vs. 13,8%)²².

Fatores de aderência relacionados ao número de medicações, horário da tomada e/ou doses diárias

Uma metanálise de Iskredjian *et al.*²³ demonstrou que a média da aderência para as drogas anti-hipertensivas era significativamente maior para quem tomava dose única, em comparação com os que tomavam mais do que uma dose (91,4% vs. 83,2%, $p < 0,001$)²³. Haynes *et al.* avaliaram diversas estratégias para promover a adesão do paciente à medicação anti-hipertensiva. Os esforços para minimizar os efeitos adversos das drogas, a simplificação dos regimes terapêuticos, as intervenções para melhorar a motivação dos pacientes e as abordagens como educação do paciente, conforme demonstrado em recente revisão no *Cochrane Collaboration*, levaram à conclusão de que as intervenções mais eficazes são complexas, incluindo combinações de estratégias individuais²⁴.

Um aspecto de grande importância sobre a adesão do paciente ao tratamento está relacionado ao número de tomadas diárias da medicação. Diversos estudos têm demonstrado que o número de tomadas diárias exerce forte impacto na adesão ao tratamento, que se reduz de forma drástica quando a administração é de duas ou três doses ao dia. A eficácia dos dispositivos eletrônicos sobre a adesão também foi investigada por Claxton *et al.*²⁵, que revisaram estudos em que a medida da aderência foi avaliada por meio de monitoramento eletrônico e não baseada apenas na informação passada pelo paciente. Os autores verificaram que quanto maior o número de doses diárias de um medicamento, menor era a taxa de adesão do paciente ao tratamento. Assim, para regimes terapêuticos com uma dose diária a taxa de adesão foi de 79% e reduziu-se progressivamente para 69%,

**Tabela 1 – Número de doses e taxa de adesão**

Número de doses diárias	Número de estudos que avaliaram a frequência das doses	Taxa de adesão (%)	Intervalo de variação da taxa de adesão
1 dose	29	79	35 – 97
2 doses	32	69	38 – 90
3 doses	13	65	40 – 91
4 doses	11	51	33 – 81

Tabela 2 – Intervalo entre as doses e taxa de adesão

Frequência de intervalos	Número de estudos que avaliaram a frequência dos intervalos das doses	Taxa de adesão (%)	Intervalo de variação da taxa de adesão
1 dose / 24hs	4	74	27 – 89
1 dose / 12hs	6	58	22 – 79
1 dose / 8hs	3	46	40 – 55
1 dose / 6hs	1	40	-----

65% e 51% nos regimes com duas, três ou até quatro doses diárias respectivamente (tabela 1).

O autor também avaliou nesse estudo a adesão do paciente com relação ao correto cumprimento do intervalo de tempo entre as tomadas. Os autores observaram que quanto maior a frequência de intervalos de tempo para a ingestão do medicamento, menor a adesão do paciente. Para medicamentos a serem ingeridos a cada 24 horas a taxa de adesão foi de 74%, declinou para 58% quando a ingestão era a cada 12 horas, para 46% para regimes a cada 8 horas e para apenas 40% quando os medicamentos foram prescritos para serem ingeridos a cada 6 horas (tabela 2).

Identificou-se, assim, que a simplificação do regime terapêutico pareceu melhorar a adesão do paciente²⁶ e, quando possível, a redução na frequência da dose pode oferecer resultados de saúde e benefícios de custo para os pacientes²⁷.

Métodos propostos para melhorar a aderência

Vários questionários foram desenvolvidos com o objetivo de averiguar a adesão à medicação anti-hipertensiva²⁸⁻³⁰.

Giuffrida *et al.*, revisando 11 estudos clínicos randomizados, nos quais os pacientes foram remunerados em dinheiro ou recebiam bonificações como presentes ou vales pela adesão, verificaram que os resultados mostraram uma melhora da aderência em dez dos 11 estudos³¹. Os autores argumentaram que os incentivos podem ser rentáveis, se os benefícios substanciais acumularem, não só para o paciente, mas também para a sociedade em geral.

Van Eijken *et al.* avaliaram a aderência através do uso de lembretes informatizados e identificaram que estes podem ser altamente valiosos. Percebeu que um telefonema como

Tabela 3 – Métodos indiretos de medida da aderência com a medicação

Método	Vantagens	Desvantagens
Relatório do paciente	Fácil, indícios sobre barreira de aderência	Reprodução limitada, superestima a taxa real de aderência
Opinião do médico	Fácil, barato, frequentemente de alta especificidade	Baixa sensibilidade, superestima a aderência total
Diário do paciente	Permite simples correlação com eventos externos e/ou efeito do remédio	Nem sempre é possível obter a cooperação do paciente com documentação completa e consistente
Contagens de comprimidos	Fornecer taxa média de aderência	Trabalhoso, requer programa de computação e de centralização dos registros e das farmácias
Resposta clínica	Fácil, barato	A resposta clínica não pode ser baseada apenas na aderência
Monitorização eletrônica da medicação	Avalia tanto a taxa média quanto dinâmica da aderência, não está sujeito a manipulação pelo paciente	Muito caro, requer retorno pelo paciente dos frascos especiais e análise pelo computador dos dados acumulados



ENFERMAGEM

Tabela 4 – Métodos indiretos de medida da aderência à medicação

Método	Vantagens	Desvantagens
Análise biológica	Permite a determinação da concentração do medicamento	Análise quantitativa nem sempre disponível, dispendiosa, requer amostra de diferentes fluidos do organismo, pode ser afetada por fatores biológicos
Composto traçador	Permite análise semiquantitativa do estado fixo do medicamento	Nem sempre é fácil combinar o traçador com index da medicação, requer amostragem de fluidos corporais (sangue e urina), medicação

sistema de lembrete aumenta a aderência à medicação em idosos³². Outros revisores encontraram que a educação também teve efeitos positivos para o controle da pressão arterial³³. Schroeder *et al.* compararam quatro tipos de intervenções de adesão em pacientes com hipertensão, a partir de 38 estudos, e observaram que a intervenção mais eficaz não era na educação, mas sim na simplificação da dosagem. A redução do número de doses diárias dos medicamentos anti-hipertensivos aumentou a adesão de oito a vinte por cento³⁴. Por outro lado, análises mostraram a falta de consistência em relação à simplificação dos horários e dosagens das medicações³⁵.

As estratégias usadas para melhorar a adesão do paciente incluem a ação de uma equipe multiprofissional habilitada e capacitada para o atendimento do paciente hipertenso. A presença de enfermeiras, farmacêuticos, assistentes sociais, nutricionistas, pedagogos e psicólogos desempenha um papel fundamental nesse mecanismo, sendo que a intervenção através de pós-consulta com enfermeiras mostra-se importante na prática para aumentar os índices de controle da pressão arterial³⁶.

Em um artigo de revisão, Oigman³⁷ lista os principais métodos de avaliação de aderência ao tratamento, suas vantagens e desvantagens, como mostram as tabelas 3 e 4.

Conclusão

A não-aderência é um importante obstáculo para se alcançar o controle adequado da pressão arterial. Muitos fatores podem afetar potencialmente a aderência do paciente ao regime terapêutico da hipertensão. Ainda há um elevado desconhecimento sobre os riscos da doença e as suas consequências. Muitos indivíduos só tomam a medicação quando se sentem mal ou acreditam que a pressão está alta, outros acreditam que estão curados, mas a grande maioria desconhece que o tratamento é para o resto da vida. O apoio contínuo ao paciente é essencial, assim como o envolvimento dos familiares. Há consenso de que pesquisas futuras devem focalizar o uso consistente de medidas válidas e seguras para avaliar o perfil do paciente no que se refere à aderência e ao conhecimento do problema.

Referências

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21; 289(19): 2560–2572.
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003 Jul 9; 290(2): 199–206.
3. Critical overview of antihypertensive therapies: what is preventing us from getting there? Based on a presentation by Mark A. Munger, PharmD. *Am J Manag Care* 2000 Mar; 6(4 Suppl): S211–221.
4. Muntner P, Garrett E, Klag MJ, Coresh J. Trends in stroke prevalence between 1973 and 1991 in the US population 25 to 74 years of age. *Stroke* 2002 May; 33(5): 1209–1213.
5. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003 Nov 8; 362(9395): 1527–1535.
6. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994 Apr; 50(2): 272–298.

7. Mohan S, Campbell NR. Hypertension management in Canada: good news, but important challenges remain. *CMAJ* 2008 May 20; 178(11): 1458-1460.
8. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005 Jun; 43(6): 521-530.
9. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margois KL, Davis BR, Grimm RH, *et al.* Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002 Nov-Dec; 4(6): 393-404.
10. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm RH, Jr., *et al.* Baseline Characteristics and Early Blood Pressure Control in the CONVINCE Trial. *Hypertension* 2001 Jan; 37(1): 12-18.
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4; 353(5): 487-497.
12. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2003 Nov; 25(11): 2958-2971.
13. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *Am J Public Health* 1996 Dec; 86(12): 1805-1808.
14. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. The association between compliance with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J Hypertens* 2004 Sep; 22(9): 1831-1837.
15. Allen H. Promoting compliance with antihypertensive medication. *Br J Nurs* 1998 Nov 12-25; 7(20): 1252-1258.
16. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, *et al.* Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone *versus* the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003 May; 41(5): 1021-1026.
17. Borrield NJ. Patients' experiences of antihypertensive drugs in routine use: results of a Danish general practice survey. *Blood Press Suppl* 1997; 1: 23-25.
18. Stuart B, Zacker C. Who bears the burden of Medicaid drug copayment policies? *Health Aff (Millwood)* 1999 Mar-Apr; 18(2): 201-212.
19. Ohene Buabeng K, Matowe L, Plange-Rhule J. Unaffordable drug prices: the major cause of non-compliance with hypertension medication in Ghana. *J Pharm Pharm Sci* 2004 Nov 12; 7(3): 350-352.
20. Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *Am J Manag Care* 2005 Jan; 11 Spec No: SP27-34.
21. Lessa Í, Fonseca J. Raça, aderência ao tratamento e/ou consultas e controle da hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68(6): 443-449.
22. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2007 Sep 10; 167(16): 1798-1803.
23. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, *et al.* Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002 Feb; 24(2): 302-316.
24. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD000011.
25. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001 Aug; 23(8): 1296-1310.
26. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004 Dec; 82(12): 935-939.
27. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther* 2003 Aug; 25(8): 2307-2335; discussion 2306.
28. Shea S, Misra D, Ehrlich MH, Field L, Francis CK. Correlates of nonadherence to hypertension treatment in an inner-city minority population. *Am J Public Health* 1992 Dec; 82(12): 1607-1612.
29. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000 Summer; 15(3): 90-96.
30. Lahdenpera TS, Wright CC, Kyngas HA. Development of a scale to assess the compliance of hypertensive patients. *Int J Nurs Stud* 2003 Sep; 40(7): 677-684.
31. Giuffrida A, Torgerson DJ. Should we pay the patient? Review of financial incentives to enhance patient compliance. *BMJ* 1997 Sep 20; 315(7110): 703-707.
32. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003; 20(3): 229-40.
33. Devine EC, Reifschneider E. A meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with hypertension. *Nurs Res* 1995 Jul-Aug; 44(4): 237-245.
34. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004804.
35. Special report: interventions to improve patient adherence with medications for chronic cardiovascular disorders. *TEC Bull (Online)* 2003 Nov 6; 20(3): 30-32.
36. Giorgi DMA. Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens* 2006; 11(1): 47-50.
37. Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens* 2006; 13(1): 30-34.



EDUCAÇÃO FÍSICA

Mecanismos hipotensores do exercício físico

Hypotensive mechanisms of physical exercise

Ivana Cinthya de Moraes da Silva

Instituto do Coração – InCor, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP

Michelle Sartori

Laboratório do Movimento Humano, Universidade São Judas Tadeu – São Paulo, SP

Kátia De Angelis

Laboratório do Movimento Humano, Universidade São Judas Tadeu – São Paulo, SP

Resumo

É fato que o exercício físico aeróbico dinâmico, agudo ou crônico, provoca uma diminuição da pressão arterial em aproximadamente 75% das pessoas. Por isso, o exercício físico tem sido utilizado como uma abordagem não-farmacológica no tratamento e na prevenção da hipertensão arterial. Apesar dos efeitos do exercício físico resistido na pressão arterial terem sido pouco investigados, estudos realizados em hipertensos evidenciam que a redução da pressão arterial pós-exercício agudo ou crônico aeróbico dinâmico normalmente está associada à redução da resistência vascular periférica, exceto em hipertensos idosos, nos quais observou-se redução do débito cardíaco no período de recuperação de uma sessão de exercícios. Mecanismos neuro-humorais, vasculares e estruturais parecem contribuir para essas alterações pós-exercício físico e serão abordados neste artigo.

Palavras-chave

Exercício físico, hipertensão, atividade nervosa simpática, barorreflexo, débito cardíaco.

Abstract

It is well known that acute or chronic dynamic aerobic exercise induces a decrease in arterial pressure in approximately 75% of individuals. For this reason, physical exercise has been used as a non pharmacological approach in the hypertension treatment and prevention. Although the arterial pressure effects of resistance exercise have not been well investigated, studies performed in hypertensive individuals showed that the acute or chronic aerobic exercise-induced reduction on arterial pressure was usually associated with peripheral vascular resistance decrease, except in older hypertensives subjects that presented reduction in cardiac output after an acute bout of exercise. Neurohumoral, vascular and structural mechanisms appear to contribute for these post exercise changes and will be discussed in this work.

Key words

Physical exercise, hypertension, sympathetic activity, baroreflex, cardiac output.

Endereço para correspondência:

Profa Dra. Kátia De Angelis. Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física da Universidade São Judas Tadeu
Rua Taquari, 546
03166-000 – São Paulo – SP
E-mail: prof.kangelis@usjt.br

Introdução

Considerando que a hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular¹, a busca de alternativas para o manejo dos fatores de risco e disfunções associados a essa doença torna-se cada vez mais importante. Neste aspecto, diversos estudos têm demonstrado benefícios hemodinâmicos, autonômicos e metabólicos induzidos pelo exercício físico²⁻⁶, sugerindo que o mesmo teria um importante papel como conduta não-farmacológica na prevenção e no tratamento da HA. Entre os benefícios, o mais importante e estudado é a hipotensão pós-exercício, definida como a redução da pressão sistólica e/ou diastólica abaixo dos níveis encontrados antes da sessão de exercício⁸. A redução da PA pode ser observada após uma única sessão de exercício como também após um programa de treinamento físico^{2,5,6}. Porém, os mecanismos envolvidos na diminuição da pressão arterial após a realização de exercício, agudo ou crônico, ainda são controversos. Este artigo tem por objetivo apresentar uma breve revisão sobre os mecanismos envolvidos na redução da PA pós-exercício tanto na normo quanto na hipertensão.

Mecanismos hipotensores do exercício físico agudo

Existem evidências de que uma única sessão de exercício físico promove redução da PA^{2,7-10}, que pode permanecer por até 22 horas após a realização do exercício¹⁰.

Considerando que a PA é o produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular periférica (RVP), a redução da PA depois de uma única sessão de exercício tem sido atribuída à redução do DC^{10,11} ou da RVP^{12,13}, ou até mesmo da somatória desses dois mecanismos. Essas alterações, por sua vez, foram associadas à diminuição da atividade nervosa simpática^{9,12,14}, à melhora da sensibilidade barorreflexa^{15,16}, a mudanças na responsividade vascular¹⁷⁻¹⁹ e à redução do volume sistólico^{10,20}.

Em um trabalho de Rondon *et al.* (2002)¹⁰, pacientes hipertensos idosos apresentaram diminuição da PA associada à diminuição do DC após a realização de uma sessão de exercício. Além disso, alguns resultados sugerem que pode haver uma relação entre capacidade aeróbica e redução do DC pós-exercício, já que foi demonstrado que indivíduos treinados ou com maior consumo de oxigênio apresentavam hipotensão pós-exercício aeróbico associada à diminuição do DC²⁰. O menor DC pós-exercício é decorrente da redução do volume sistólico em função da diminuição da pré-carga, já que a frequência cardíaca (FC) em muitos casos encontra-se aumentada no período de recuperação¹¹. Os mecanismos envolvidos na redução da pré-carga foram muito pouco estudados nesta condição, mas podem ser decorrentes de alterações no volume diastólico final ou da pressão venosa central relacionados, por sua vez, à redução do volume plasmático e/ou ao aumento da complacência venosa^{11,19}.

Entretanto, a grande maioria dos estudos em normotensos e hipertensos jovens e de meia-idade tem observado que a redução da PA pós-exercício está relacionada com a redução da RVP.

Floras *et al.* (1989)¹⁴ demonstraram redução da PA sistólica de até 10 mmHg e redução da atividade nervosa simpática em pacientes com PA limítrofe, submetidos a 60 minutos de exercício. Hara e Floras (1992)¹³ demonstraram diminuição da PA diastólica, da PA média, da RVP e da resistência vascular da panturrilha em sujeitos normotensos após a realização de uma única sessão de exercício submáximo. Além disso, em um estudo de Legramante *et al.* (2002)²¹, no qual sujeitos com hipertensão foram submetidos a uma sessão de exercício aeróbico máximo, o principal mecanismo hemodinâmico para sustentar a redução da PA após o exercício foi atribuído à diminuição da RVP, já que não se observou nenhuma diferença no DC nem no volume sistólico. Interessantemente, um resultado que confirmou a hipótese desse estudo foi o fato de apenas dois indivíduos (total de 15 sujeitos estudados) não apresentarem diminuição da RVP e consequentemente não apresentarem diminuição da PA²¹.

De fato, quando a redução da RVP é observada no período pós-exercício, tem sido associada à manutenção da vasodilatação no território muscular ativo e inativo^{9,13,17,21-23}, com inalteração da resistência vascular em regiões como a esplâncnica e renal^{22,24}.

Os mecanismos envolvidos na redução da atividade nervosa simpática após o exercício agudo permanecem pouco estudados. A atividade nervosa simpática muscular reduzida no período após o exercício poderia ser evidenciada por diminuição nos níveis plasmáticos de norepinefrina ou pela redução da variabilidade da PA sistólica; todavia, esses dois parâmetros não têm tido consenso nos achados da literatura. Adicionalmente, mudanças na responsividade vascular a estimuladores alfa-adrenérgicos, que podem estar ou não associados à facilitação de agentes vasodilatadores musculares como NO, prostaglandinas, adenosina, histamina, entre outros, têm sido observadas após uma única sessão de exercício¹⁷⁻¹⁹.

Alguns autores têm sugerido que a redução da participação do sistema nervoso simpático é mediada pela melhora da sensibilidade barorreflexa, também induzida pelo exercício agudo^{15,16,21,25,26}. Nesse aspecto, Chandler e DiCarlo (1998)²⁷ evidenciaram que a deafferentação dos barorreceptores, através da desnervação sinoaórtica, aboliu a hipotensão pós-exercício em SHR. Convertino *et al.* (1991)¹⁶ demonstraram que, após serem submetidos ao exercício máximo, sujeitos normotensos tiveram uma melhora do controle barorreflexo. Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes hipertensos²⁵. Porém, alguns estudos evidenciaram diminuição^{25,26} da sensibilidade desse reflexo, além de redução do ponto de ajuste dos barorreceptores pós-exercício²⁸.

Apesar da hipotensão pós-exercício aeróbico já estar bem estabelecida na literatura, os efeitos dos exercícios resistidos na PA foram bem menos estudados, não havendo consenso se tal tipo de exercício provoca hipotensão e quais meca-

EDUCAÇÃO FÍSICA

nismos fisiológicos seriam responsáveis por esse fenômeno. Alguns estudos, no entanto, tentaram preencher esta lacuna^{29,30}. Melo *et al.* (2006)²⁹ verificaram diminuição da PA sistólica e diastólica por até dez horas pós-sessão em mulheres hipertensas em uso de captopril após uma sessão de exercícios resistidos para membros superiores e inferiores. Os mecanismos especulados nesse trabalho para a hipotensão pós-exercício, embora não estudados, foram uma possível vasodilatação muscular provocada pelo acúmulo de metabólitos (o que é característico de exercícios resistidos³¹), provocando diminuição da RVP e/ou uma possível redução do volume plasmático em função do extravasamento deste para o líquido intersticial em função da execução de exercícios resistidos, induzindo diminuição do volume sistólico e do DC³¹. Rezk *et al.* (2006)³⁰ demonstraram diminuição da PA sistólica (sessão de exercícios resistidos de alta e baixa intensidade) e diastólica (sessão de exercícios resistidos de baixa intensidade) associada a redução do DC mediada por redução do volume sistólico, apesar do aumento da FC determinado pelo aumento da ativação simpática e redução da atividade vagal cardíaca no período de recuperação do exercício resistido em indivíduos normotensos.

Mecanismos hipotensores do treinamento físico

O exercício físico crônico, ou treinamento físico, também traz diversos benefícios por provocar adaptações importantes nos sistemas. Por ser realizado cronicamente, essas adaptações provocadas pelo treinamento físico são mais duradouras e podem, inclusive, atuar como adjuvantes no tratamento da HA²⁻⁶. Os mecanismos envolvidos na redução da PA pós-treinamento físico têm sido relacionados principalmente à redução da RVP mediada por adaptações neuro-humorais, vasculares e estruturais, havendo poucos estudos que evidenciaram diminuição do DC em hipertensos^{2,5}.

Na HA experimental, a redução da PA em ratos treinados foi associada à diminuição do DC²⁷ determinada pela bradicardia de repouso em decorrência da normalização do exacerbado tônus simpático para o coração³². De fato, entre os principais efeitos hemodinâmicos do treinamento físico podemos destacar a bradicardia de repouso e diminuição da PA, da qual se beneficiam, primordialmente, os hipertensos^{15,32-34}. No entanto, em outros estudos em pacientes hipertensos a diminuição da PA e do DC pós-treinamento físico foi explicada por uma diminuição de volume sistólico, sendo este último consequência da redução do volume plasmático³⁴.

No entanto, conforme comentado anteriormente, um fator comumente associado à queda da PA em indivíduos hipertensos é a redução da RVP, que tem sido relacionada à diminuição da atividade simpática periférica (muscular e renal) e para o coração^{32,34,36}. Nesse aspecto vale lembrar que a hiperatividade simpática contribui na gênese e/ou na manu-

tenção da HA. Dessa forma, o treinamento físico aeróbico tem sido demonstrado com uma abordagem capaz de produzir redução da atividade simpática, o que pode explicar, em grande parte, a vasodilatação pós-treinamento que contribui para a diminuição da RVP e consequentemente da PA. Recentemente, Laterza *et al.* (2007)³⁴ evidenciaram redução da atividade simpática muscular em hipertensos pós-treinamento físico aeróbico. Além disso, estudos demonstraram redução dos níveis plasmáticos de norepinefrina pós-treinamento físico em hipertensos^{37,38}.

Acompanhando a disfunção autonômica presente na HA, a sensibilidade barorreflexa diminuída responde pelo aumento da variabilidade da PA e, consequentemente, das flutuações da atividade simpática, com consequente lesão de órgãos-alvo³⁹. Neste sentido, a atenuação na hiperatividade simpática pós-treinamento tem sido relacionada ao aumento da sensibilidade barorreflexa^{15,34,36,40}. Vale destacar que recentemente estudos demonstraram que as respostas hemodinâmicas e autonômicas benéficas do treinamento físico, inclusive a hipotensão, não ocorreram em SHR submetidos à deafferentação dos barorreceptores pela desnervação sinoaórtica, evidenciando a importância desse mecanismo de reflexo cardiovascular para a diminuição da PA pós-treinamento físico^{41,42}.

Descrições prévias de que a sensibilidade da via aferente barorreflexa aumenta significativamente com o treinamento físico, podem ser consideradas como um dos mecanismos responsáveis pelas adaptações neurogênicas induzidas pelo treinamento físico^{15,40}. Assim, a melhora da via aferente barorreceptora está associada a maior frequência de descarga das fibras aferentes e, portanto, a maior número de informações recebidas pelo sistema nervoso central. Esses achados justificam um melhor controle da PA, com aumento da variabilidade da FC e diminuição da variabilidade da PA, dando suporte à ideia de que as adaptações do reflexo comandado pelos barorreceptores pelo treinamento físico induzem redução da atividade simpática e, consequentemente, contribuem de maneira significativa para a diminuição da PA. Além da melhora na aferência desse reflexo pós-treinamento, alterações na complacência vascular têm sido investigadas como possíveis mecanismos envolvidos nesse benefício, já que tais efeitos poderiam aprimorar a transdução mecânica dos pressorreceptores. Neste sentido, estudos de nosso grupo mostraram que o treinamento físico em SHR e em ratas fêmeas, que apresentavam aumento da PA induzido pela privação dos hormônios ovarianos, provocou diminuição da PA e melhora da sensibilidade dos barorreceptores associada a uma diminuição do estresse oxidativo cardíaco e na aorta^{36,43}. Higashi *et al.* (1999)⁴⁴ verificaram que o treinamento físico atenuou a reduzida vasodilatação dependente do endotélio devida a maior biodisponibilidade de NO em pacientes hipertensos, evidenciando influência da função endotelial na complacência arterial em hipertensos. Recentemente, observou-se, em sujeitos velhos portadores de HA, diabetes e hipercolesterolemia, que o treinamento físico aeróbico por três meses foi capaz de atenuar a rigidez arterial⁴⁵.

Adicionalmente, o treinamento físico pode induzir um remodelamento das arteríolas da musculatura periférica, reduzindo a relação parede/luz, e diminuindo, dessa forma, a resistência à circulação sanguínea, o que pode contribuir para a redução da PA⁴⁶. Outras alterações vasculares que podem intermediar a diminuição da PA pós-treinamento físico são aquelas relacionadas aos receptores adrenérgicos vasculares e às substâncias vasodilatadoras. Foi observada atenuação da responsividade dos receptores adrenérgicos do tipo alfa à noradrenalina, o que contribuiu para a manutenção da PA em níveis mais baixos em ratos⁴⁷. No entanto, tal atenuação não foi confirmada em humanos²³. Além disso, verificou-se diminuição de endotelina, um importante vasoconstritor⁴⁸ e um aumento de óxido nítrico, um potente vasodilatador, após um período de treinamento físico⁴⁹.

Alterações na regulação pelo sistema nervoso central também foram observadas em ratos hipertensos treinados e associadas à melhora da regulação cardiovascular, em especial do controle barorreflexo. Nesse sentido, aumento da produção do NO decorrente da maior expressão da enzima NO sintase endotelial foi demonstrado na região bulbar de SHR pós-treinamento físico⁵⁰. Somando-se a isso, considerando que há evidências de que a ativação do sistema renina-angiotensina participa na regulação cardiovascular não somente na musculatura lisa vascular, mas também na regulação central⁵¹, foi demonstrado que o treinamento físico pode normalizar a expressão de angiotensinogênio cerebral em SHR⁵². É importante enfatizar que há algumas evidências na literatura de que a resposta da PA após treinamento físico pode sofrer influência genética. Um estudo de Hagberg *et al.* (1999)⁵³ evidenciou que indivíduos hipertensos com genótipo DD (polimorfismo que está associado a maiores níveis de enzima de conversão da angiotensina circulante) após nove meses de treinamento físico apresentaram atenuação da queda da PA sistólica e diastólica em comparação com hipertensos com genótipo II (controle) ou ID. Mais recente-

mente, polimorfismos dos genes apolipoproteína E e da NO sintase também foram relacionados com respostas da PA ao treinamento ou ao nível de atividade física². Em conjunto esses resultados podem abrir perspectivas para o entendimento futuro de diferenças em magnitudes de respostas e mecanismos de indivíduos hipertensos ao exercício físico.

Em relação ao treinamento físico resistido, ainda não há um consenso sobre sua segurança e eficácia em reduzir a pressão arterial, sobretudo em hipertensos. Em uma metanálise contendo nove estudos sobre redução da PA pós-treinamento resistido, apenas três foram conduzidos em hipertensos e os métodos e resultados diferem bastante⁵⁴. Adicionalmente os possíveis mecanismos envolvidos nas eventuais alterações da PA pós-treinamento resistido não são conhecidos. Vale ressaltar que, diferentemente dos resultados observados após o treinamento físico aeróbico, o resistido parece não provocar alterações na atividade e/ou modulação simpática^{55,56}.

Considerações finais

O exercício físico, agudo ou crônico, provoca ajustes e adaptações cardiovasculares responsáveis pela diminuição da PA cujos mecanismos não são únicos, interagem entre si e parecem depender de fatores como a população (normotensos ou hipertensos), a idade, a etnia, a herança genética e o tipo de exercício (aeróbico dinâmico, resistido dinâmico ou resistido estático). O exercício aeróbico é o melhor estudado na literatura, sendo que, em hipertensos, mecanismos neuro-humorais relacionados principalmente à diminuição da atividade nervosa simpática, além de adaptações vasculares e estruturais (crônicas) foram associados à redução da PA pós-treinamento. No entanto, estudos sobre os mecanismos de hipotensão pós-exercício resistido ainda são escassos e controversos.

Referências

1. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham study. *Circulation* 1987; 75: 65-73.
2. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard S, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 533-553.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL *et al.* National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
4. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2006.
5. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667-675.
6. Cornelissen VA, Arnout J, Holvoet P, Fagard RH. Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age. *J Hypertens* 2009; 27(4): 753-762.
7. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension* 1993; 22: 653-664.
8. Forjaz CL, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrão CE. Post-Exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 1247-1255.
9. Kulics JM, Collins HD, DiCarlo SE. Postexercise hypotension is mediated by reductions in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276(1 Pt 2): 27-32.
10. Rondon MUPB, Alves MJNN, Braga AMFW, Teixeira OTUN, Barreto ACB, Krieger EM *et al.* Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 676-682.
11. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH III. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol* 1987; 63: 270-276.
12. Clérout J, Kouamé N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourcière Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 183-191.
13. Hara K, Floras JS. Effects of naloxone on hemodynamics and sympathetic activity after exercise. *J Appl Physiol* 1992; 73: 2028-2035.
14. Floras JS, Sinkey CA, Aylward PE, Seals DR, Thoren PN, Mark AL. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. *Hypertension* 1989; 14: 28-35.
15. Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effect of exercise or baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 714-719.
16. Convertino VA, Adams WC. Enhanced vagal baroreflex response during 24 h after acute exercise. *Am J Physiol* 1991; 260: 570-575.
17. McCord JL, Beasley JM, Halliwill JR. H2-receptor-mediated vasodilation contributes to postexercise hypotension. *J Appl Physiol* 2006; 100: 67-75.
18. Rao SP, Collins HL, DiCarlo SE. Postexercise alpha-adrenergic receptor hyporesponsiveness in hypertensive rats is due to nitric oxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 960-968.
19. Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on post exercise hypotension in humans. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1830-1836.
20. Dujic Z, Ivancev V, Valic Z, Bakovic D, Marinovic-Terzic I, Eterovic D *et al.* Postexercise hypotension in moderately trained athletes after maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 318-322.
21. Legramante JM, Galante A, Massaro M, Attanasio A, Raimondi G, Pigozzi F *et al.* Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients with mild hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 1037-1043.
22. Pricher MP, Holowatz LA, Williams JT, Lockwood JM, Halliwill JR. Regional hemodynamics during postexercise hypotension. I. Splanchnic and renal circulation. *J Appl Physiol* 2004; 97(6): 2065-2070.
23. Halliwill JR, Dinverno FA, Dietz NM. Alpha-adrenergic vascular responsiveness during postexercise hypotension in humans. *J Physiol* 2003; 550(Pt 1): 279-286.
24. De Angelis K, Ogawa T, Sanches IC, Rigatto KV, Krieger EM, Irigoyen MC. Impairment on cardiac output and blood flow adjustments to exercise in L-name-induced hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(3): 371-376.
25. Somers VK, Conway J, LeWinter M, Sleight P. The role of baroreflex sensitivity in post-exercise hypotension. *J Hypertens Suppl* 1985; 3(3): 129-130.
26. Piepoli M, Coats AJ, Adamopoulos S, Bernardi L, Feng YH, Conway J *et al.* Persistent peripheral vasodilatation and sympathetic activity in hypotension after maximal exercise. *J Appl Physiol* 2003; 75: 1807-1814.
27. Chandler MP, DiCarlo SE. Acute exercise and gender alter cardiac autonomic tone differently in hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1998; 43: 510-516.
28. Halliwill JR, Taylor JA, Hartwig TD, Eckberg DL. Augmented baroreflex heart rate gain after moderate-intensity dynamic exercise. *Am J Physiol* 1996; 270: 420-426.
29. Melo CM, Alencar-Filho AC, Tinucci T, Mion Jr. D, Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive woman receiving captopril. *Blood Press Monit* 2006; 11(4): 183-189.
30. Rezk CC, Marache RCB, Tinucci T, Mion Jr. D, Forjaz CLM. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2006; 98: 105-112.

31. Bush JA, Kraemer WJ, Mastro AM, Triplett-McBride NT, Volek JS, Putukian M *et al.* Exercise and recovery responses of adrenal medullary neurohormones to heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(4): 554–559.
32. Gava NS, Paulo S, Vêras-Silva A, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates sympathetic activity during exercise in SHR. *Hypertension* 1995; 25: 70.
33. Sanches I, Sartori M, Jorge L, Irigoyen MC, De Angelis K. Tonic and reflex cardiovascular autonomic control in trained-female rats. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 942–948.
34. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ *et al.* Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49: 1298–306.
35. Urata H, Tanabe Y, Kyonaga A, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M *et al.* Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987; 9: 245–252.
36. Bertagnolli M, Schenkel PC, Campos C, Mostarda CT, Casarini DE, Belló-Klein A *et al.* Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2008; 21(11): 1188–1193.
37. Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, Dewar EM, Fazio VA, Lambert GW *et al.* Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. *Hypertension* 1991; 18(5): 575–582.
38. Brown MD, Dengel DR, Hogikyan RV, Supiano MA. Sympathetic activity and the heterogenous blood pressure response to exercise training in hypertensives. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1434–1442.
39. Zanchetti A, Mancia G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension* 1991; 18(5 Suppl): III13–21.
40. Brum PC, da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36(6): 1018–1022.
41. Ceroni A, Chaar LJ, Bombein RL, Michelini LC. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol* 2009; 94(6): 630–640.
42. Moraes-Silva IC, De La Fuente RN, Mostarda C, Rosa K, Flues K, Damaceno-Rodrigues NR *et al.* Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* Nov 23 [Epub ahead of print 2009].
43. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, Flues K, Bertagnolli M, Moreira ED *et al.* Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension* 2005; 46(4): 998–1003.
44. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsura H *et al.* Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects. *Circulation* 1999; 100: 1194–1202.
45. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1531–1535.
46. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18: 1563–1572.
47. Spier SA, Laughlin MH, Delp M. Effects of acute and chronic exercise on vasoconstrictor responsiveness of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1752–1757.
48. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y *et al.* Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 2001; 69(9): 1005–1016.
49. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 1997; 272: 1070–1077.
50. Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Sakai K, Ito K, Shimokawa H *et al.* Overexpression of e NOS in RVLM improves impaired baroreflex control of heart rate in SHRSP. *Hypertension* 2003; 41: 255–260.
51. Head GA, Mayorov DN. Central angiotensin and baroreceptor control of circulation. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 361–379.
52. Felix JV, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. *Hypertension* 2007; 50: 780–785.
53. Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension* 1999; 34(1): 18–23.
54. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23: 251–259.
55. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L *et al.* Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med* 1996; 17: 415–422.
56. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(1): 12–17.



ATUALIZAÇÃO

Crise hipertensiva – aspectos atuais

Hypertensive crisis – update

Luciano Ferreira Drager

Médico Assistente Doutor da Unidade Clínica de Hipertensão do Instituto do Coração – InCor,
do Hospital das Clínicas da FMUSP

Dante Marcelo Artigas Giorgi

Médico Assistente Doutor da Unidade Clínica de Hipertensão do Instituto do Coração – InCor,
do Hospital das Clínicas da FMUSP

Resumo

Um dos principais motivos de admissão de pacientes nos serviços de emergência de hospitais gerais é a elevação repentina e intensa da pressão arterial. De maneira geral, crise hipertensiva significa uma elevação crítica da pressão arterial ou um estado hipertensivo crítico que requer atenção imediata. É importante que seja feito o diagnóstico diferencial das condições clínicas que exijam tratamento anti-hipertensivo imediato, com o objetivo de diminuir as complicações relacionadas ao uso de hipotensores. As emergências hipertensivas requerem tratamento imediato, com internação em UTI, com uso de drogas hipotensoras parenterais. As urgências hipertensivas podem, muitas vezes, serem controladas com o uso de hipotensores orais, mas, em alguns casos, podem necessitar do uso de medicações endovenosas. A pesquisa exaustiva de hipertensão secundária deve ser realizada em pacientes com urgências e emergências hipertensivas. O uso de associação de 3 ou mais anti-hipertensivos orais é frequentemente necessário para o controle da pressão arterial a longo prazo.

Palavras-chave

Hipertensão arterial, tratamento anti-hipertensivo, emergência hipertensiva, urgência hipertensiva.

Abstract

Intense and sudden increase in blood pressure is often seen in the emergency ward of general hospitals. Hypertensive crisis means a sharp increase in blood pressure or a critical hypertensive status that requires immediate treatment. In order to avoid complications related to the use of antihypertensive agents, it is very important the differential diagnosis of clinical conditions that demand immediate high blood pressure treatment. Hypertensive emergencies demand immediate treatment, generally with intravenous antihypertensive drugs and ICU recovery. Hypertensive urgencies regularly can be controlled with oral antihypertensive agents in most cases, but some patients can need intravenous medications. The intensive search of secondary hypertension must be conducted in patients presenting true hypertensive crisis. The outpatient chronic blood pressure treatment and control of such patients must need 3 or more antihypertensive agents.

Key words

Hypertension, antihypertensive treatment, hypertensive emergency, hypertensive urgency.

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César
05403-000 – São Paulo – SP
E-mail: hipdante@incor.usp.br





Introdução e conceitos básicos

Um dos principais motivos de admissão de pacientes nos serviços de emergência de hospitais gerais é a elevação repentina e intensa da pressão arterial. A definição de crise hipertensiva e de situações que verdadeiramente exigem tratamento anti-hipertensivo rápido é muito importante, sendo motivo de controvérsia (tabela 1). De maneira geral, crise hipertensiva significa uma elevação crítica da pressão arterial ou um estado hipertensivo crítico que requer atenção imediata. Do ponto de vista operacional utilizam-se as definições abaixo:

Crise hipertensiva

É uma situação resultante de pressão arterial elevada que apresenta ameaça de vida ou de lesão orgânica irreversível. As crises hipertensivas podem ser divididas em urgências e emergências hipertensivas:

- **Emergência hipertensiva:** é definida como uma rápida descompensação da função de órgãos vitais (coração, rim, cérebro, vasos) secundária a uma elevação extrema e inapropriada da pressão arterial. Nessas ocasiões a redução da pressão arterial, com o objetivo de diminuir a morbidade e a mortalidade, deve ser imediata, isto é, dentro de uma hora, conforme orientações do *VII Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. As emergências hipertensivas se apresentam mais frequentemente com acidente vascular cerebral, edema agudo dos pulmões ou encefalopatia hipertensiva.
- **Urgência hipertensiva:** é uma importante elevação da pressão arterial sem sintomas graves ou evidências de séria ou progressiva disfunção de órgãos-alvo, devendo, entretanto, ser reduzida dentro de período variável de poucas horas até 48 horas, a fim de evitar progressão para complicações ainda mais graves.

Falsas crises hipertensivas

Tem sido frequente o atendimento, em serviços de emergência, de pacientes assintomáticos com pressão arterial diastólica acima de 120 mmHg, nos quais é duvidoso e questionável que a pressão arterial deva ser reduzida agudamente. Possivelmente metade dos atendimentos dos serviços de emergência rotulados como crise hipertensiva podem ser considerados como elevações da pressão arterial assintomáticas ou com sintomas não-relacionados ao nível da pressão arterial. Estas situações são frequentemente tratadas de maneira discutível com anti-hipertensivos orais ou injetáveis, com consequente redução rápida da pressão arterial, sem que haja real necessidade para tal conduta. Os anti-hipertensivos mais utilizados para essas situações têm sido os vasodilatadores de uso sublingual (bloqueadores dos canais de cálcio de ação rápida) e os diuréticos endovenosos. Por serem usados muitas vezes inapropriadamente, podem ocasionar hipotensões acentuadas, com risco para o próprio paciente.

Tabela 1 – Crises hipertensivas – definições

Crise hipertensiva
Elevação rápida e sintomática da pressão arterial (geralmente PAD > 120 mmHg);
Risco de deterioração rápida de órgãos-alvo;
Pode haver risco de vida imediato ou potencial
Emergências hipertensivas
Risco iminente de morte ou de deterioração rápida da função de órgãos-alvo;
Requer redução imediata da pressão arterial (minutos ou poucas horas).
Urgências hipertensivas
Risco remoto de deterioração da função de órgãos-alvo;
Risco de morte potencial;
Redução mediata da pressão arterial (até 24 horas).
Pseudocrise hipertensiva
Elevação acentuada da pressão arterial desencadeada por dor, desconforto, ansiedade ou abandono do tratamento;
Ausência de sinais de deterioração da função de órgãos-alvo;
Tratamento dos sintomas e uso de medicamentos de uso crônico.



ATUALIZAÇÃO

Fisiopatologia

Do ponto de vista fisiopatológico sabe-se que as crises hipertensivas são geralmente desencadeadas por aumentos súbitos da resistência periférica, por qualquer mecanismo, que provocam rápidas elevações da pressão arterial, impedindo adaptações hemodinâmicas. Nos hipertensos crônicos ocorre com menor intensidade porque alterações vasculares, como hipertrofia e remodelação, elevam o limiar de auto-regulação do fluxo sanguíneo e permitem a adaptação dos órgãos-alvo. Por outro lado, alterações endoteliais provocadas pela agressão mecânica da hipertensão crônica aumentam a produção local de vasoconstritores, determinando uma hiper-reatividade vascular que pode provocar aumento adicional da resistência periférica com elevações abruptas da pressão arterial, como em um círculo vicioso. Embora ainda pouco conhecidas, essas alterações endoteliais podem envolver também aumento da produção de substâncias pró-inflamatórias indutoras do crescimento celular, como citocinas e moléculas de adesão celular, que determinam fenômenos proliferativos, de agregação celular e trombóticos microvasculares, aumentando mais ainda a resistência periférica, agravando a hipertensão e exacerbando a isquemia e a deterioração dos órgãos-alvo¹⁻⁴.

Condutas clínicas gerais

A abordagem das crises hipertensivas, do ponto de vista prático, envolve duas fases sequenciais. A primeira consiste em excluir os pacientes com pseudocrise hipertensiva. Nesses pacientes, independente dos níveis pressóricos, não há evidências de deterioração rápida de órgãos-alvo nem risco de vida imediato quando se empregam as medidas usuais (anamnese, exame físico, fundo de olho, bioquímica, eletrocardiograma e radiografia). Os pacientes com pseudocrises hipertensivas compõem um grupo heterogêneo de hipertensos, que apresentam elevação transitória da pressão arterial diante de algum evento emocional, doloroso ou desconfortável, como enxaqueca, tontura rotatória, cefaleias vasculares ou de origem musculoesquelética, pós-operatório imediato, manifestações da síndrome do pânico etc. Frequentemente, esse grupo é constituído por hipertensos estágios I e II, não controlados ou que abandonaram o tratamento e tiveram também algum evento deflagrador, conforme citado anteriormente^{1,5,6}. É importante ressaltar que, nesses casos, a abordagem da causa que levou o paciente ao serviço de emergência e o tratamento sintomático por si só acompanham-se de substancial redução ou normalização dos níveis de pressão arterial, sendo necessária apenas a instituição do tratamento crônico. O tratamento anti-hipertensivo agressivo nessas situações pode trazer mais riscos do que benefícios.

A segunda fase consiste em identificar as crises hipertensivas com risco imediato de vida ou de deterioração rápida de órgãos-alvo, **emergências hipertensivas**, e aquelas nas quais o risco de vida ou de deterioração de órgãos-alvo é remoto ou potencial, **urgências hipertensivas**.

Urgências hipertensivas

Como descrito anteriormente, as urgências hipertensivas incluem as situações nas quais existe importante elevação da pressão arterial sem evidências de acometimento agudo, grave ou progressivo de órgãos-alvo. Na tabela 2 estão listadas as principais urgências hipertensivas.

Tratamento das urgências hipertensivas

O tratamento das urgências hipertensivas deve ser iniciado assim que o diagnóstico é feito, e deve visar o controle da pressão arterial em até 24–48 horas. A terapêutica farmacológica pode ser feita imediatamente ou após um curto período (de 30 minutos a duas horas) em repouso em um local silencioso e escuro. Esta última medida permite uma redução da pressão arterial a níveis aceitáveis (15% a 20% de redução da pressão diastólica) sem a necessidade de intervenção farmacológica em uma grande porcentagem dos pacientes⁷. Para algumas urgências hipertensivas, principalmente em indivíduos mais idosos, drogas parenterais podem ser preferidas ao uso de drogas por via oral. A administração dos agentes parenterais é mais bem controlada e seus efeitos são mais previsíveis e rápidos, bem como a cessação de sua ação hipotensora, do que os agentes orais (tabela 5). Complicações cardiovasculares do tratamento, como AVC e infarto do miocárdio, são descritas com o uso de medicações por via sublingual ou oral em pacientes com história prévia de angina, episódios isquêmicos transitórios ou infarto do miocárdio⁸⁻¹⁰. Assim, deve-se ter cautela com pacientes que apresentam fatores de risco para doença vascular aterosclerótica e com os idosos que não toleram hipotensão relativa.

A maioria dos pacientes deve ser internada por alguns dias para realizar tratamento adequado. A alta hospitalar destes pacientes deve ser baseada em alguns critérios:

- a) pelo menos seis horas de observação após o controle adequado da pressão arterial;
- b) história clínica de pressão arterial previamente controlada;
- c) reconhecimento de causas precipitantes reversíveis;
- d) a existência de condições para um seguimento ambulatorial apropriado
- e) possibilidade de acompanhamento em um curto período de tempo (dois a três dias).

Se possível deve-se manter a medicação previamente utilizada, aumentando as suas doses ou acrescentando outras drogas. Se o paciente não recebia tratamento anterior à crise, a orientação a ser seguida é a existente no último JNC, que

**Tabela 2 – Urgências hipertensivas (algumas dessas formas podem evoluir para emergências)**

Hipertensão acelerada (presença de exsudatos e hemorragias, sem edema de papila à fundoscopia)
Hipertensão associada a: • Insuficiência coronária crônica • Insuficiência cardíaca congestiva • Aneurisma de aorta (sem sinais de dissecação) • AVC isquêmico não-complicado • Queimaduras extensas • Epistaxe importante • Estados de hipocoagulabilidade (plaquetopenias, uso de anticoagulantes etc.)
Hipertensão peri-operatória: • Pré-operatório de cirurgias de emergência • Intraoperatório de cirurgias vasculares, cardíacas, neurológicas etc. • Hipertensão grave em pós-operatório (neurocirurgias, cirurgias cardíacas etc.)
Hipertensão na gestação: • Pré-eclâmpsia • Hipertensão estágio II
Doenças renais: • Glomerulonefrites agudas • Crise renal do escleroderma • Síndrome hemolítico urêmica
Vasculites sistêmicas: • Crises adrenérgicas de intensidade leve a moderada • Hipertensão rebote à suspensão abrupta de medicamentos (inibidores adrenérgicos de ação central, betabloqueadores) • Interação medicamentoso-alimentar (Inibidores da MAO vs. tiramina) • Consumo excessivo de estimulantes (anfetaminas, tricíclicos)

recomenda como drogas de primeira escolha os diuréticos ou betabloqueadores adrenérgicos desde que não existam contraindicações ao uso das mesmas e caso não haja indicação para o uso de outro anti-hipertensivo.

Medicações de uso por via oral

Várias medicações têm sido usadas para o tratamento das urgências hipertensivas, propiciando redução da pressão dentro de minutos ou poucas horas. O objetivo inicial da terapêutica é reduzir 20% a pressão arterial média ou a pressão diastólica para 120 mmHg¹. As drogas que, segundo VII Relatório do JNC¹¹, podem ser usadas para o tratamento das urgências hipertensivas são diuréticos de alça, betabloqueadores, inibidores da ECA, agonistas alfa2 ou bloqueadores de canais de cálcio. Os mais utilizados e suas características principais estão mostradas na tabela 3. Estas drogas são recomendadas por serem as mais amplamente estudadas para este propósito e por apresentarem segurança quando administradas corretamente. Em urgências hipertensivas, e principalmente em casos com hipertensão resistente pode-se utilizar o minoxidil, sempre associado a diurético de alça e a simpaticolíticos (de ação central ou betabloqueadores). Eventualmente, em situações especiais, podem ser utilizadas drogas de uso parenteral (tabela 5).

Nifedipina: bloqueador de cálcio da classe dos dihidropiridínicos, é a droga oral mais largamente usada para a rápida diminuição da pressão arterial em urgências hipertensivas. A grande maioria dos pacientes tem boa resposta hipotensora com 10 a 20 mg, que pode ser repetida se necessário após 30 a 60 minutos. O efeito adverso mais comum é a taquicardia reflexa devido à vasodilatação. Hipotensão grave pode ocorrer em pacientes hipovolêmicos ou em idosos. Estes efeitos podem ser responsáveis pelo aparecimento de graves complicações descritas com o uso da nifedipina, principalmente em idosos (isquemia retiniana, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio). Devido a essas e a outras complicações⁸⁻¹⁰, o uso da nifedipina no tratamento de urgências hipertensivas não foi aprovado pelo FDA – *Food and Drug Administration* e é considerado inaceitável pelo VI Relatório do JNC. Também é considerado inadequado o seu uso rotineiro sempre que a pressão arterial supere um determinado limite em situações de pós-operatório. Em um estudo⁹ sobre administração de cápsulas de nifedipina para pacientes hospitalizados, os autores relatam que 63% das prescrições da droga foram por telefone (para elevações arbitrárias e assintomáticas da pressão arterial) e que em 98% das prescrições não havia relato da avaliação clínica dos pacientes.

Clonidina: Droga de ação agonista alfa2-adrenérgica central, a clonidina apresenta um rápido início de ação (30–60 minutos) e um efeito máximo dentro de duas a quatro horas, tendo sido uma das primeiras medicações

ATUALIZAÇÃO

Tabela 3 – Drogas usadas por via oral para o tratamento de urgências hipertensivas

Droga	Dose (mg)	Repetição da dose	Início (min)	Pico (h)	Duração (h)	Efeitos adversos	Cuidados
Nifedipina	10–20	1–2 h	15–30	1	3–6	taquicardia reflexa, hipotensão, rubor facial,	• Usar com cautela em idosos e em pacientes desidratados ou com aterosclerose vascular; • evitar em estenose aórtica
Captopril	6,25–25	1–2 h	15–30	1	4–6	Hipotensão	• Evitar em pacientes com hipertensão renovascular bilateral
Clonidina	0,1–0,2	0,1 mg a cada 1–2h até 0,6 mg	30–60	2–4	6–8	Tonturas, boca seca, hipotensão	• Evitar em pacientes com afecções neurológicas
Propranolol	10–80	4 h	60	2–4	6–8	Bradicardia, broncoespasmo, bloqueio AV	• Evitar em pacientes com bronquite, BAV 2º e 3º grau
Minoxidil	5–10	4 h	30–120	2–4	8–24	Taquicardia reflexa, retenção de líquido	• Evitar em pacientes coronarianos; • Prescrever em associação com diuréticos e betabloqueadores



orais a ser utilizada em urgências hipertensivas. Tem-se demonstrado boa eficácia da clonidina em controlar a pressão arterial de pacientes com urgência hipertensiva, de forma similar a outros agentes, tanto por via oral quanto por via endovenosa¹². O esquema terapêutico recomendado pela maioria dos autores é iniciar com um comprimido de 0,2 mg seguido de uma dose de 0,1 mg a cada hora até controlar a pressão arterial (diminuição de cerca de 30% da pressão média), com dose máxima de 0,6 mg. O efeito indesejável mais referido é sonolência, embora tonturas e boca seca também possam ser encontrados. Raros casos de acidente vascular cerebral devido hipotensão mais grave são relatados.

Captopril: O uso deste inibidor da enzima conversora da angiotensina em urgências hipertensivas tem se mostrado eficaz na redução da pressão arterial com boa tolerância pelo paciente¹³. A administração pode ser via oral, na dose inicial de 25 mg, a qual pode ser repetida após uma a duas horas, ou até mesmo sublingual, cujo efeito se inicia em dez minutos atingindo o máximo após duas horas. O seu uso tem indicações mais apropriadas em pacientes que apresentam congestão pulmonar importante em consequência de insuficiência cardíaca congestiva.

Betabloqueadores: O betabloqueador mais utilizado em urgências hipertensivas no Brasil é o propranolol, iniciando-se com dose oral de 40 mg, que pode ser repetida após duas a três horas. Em outros países utiliza-se também o labetalol. Esse grupo farmacológico é usado, principalmente, quando o paciente apresenta-se muito taquicárdico. Nestas situações pode, eventualmente, ser usado por via endovenosa. Os efeitos colaterais que podem surgir com o uso de betabloqueadores, bradicardia e o broncoespasmo, são bastante conhecidos.

Minoxidil: É um vasodilatador arterial potente de ação direta sobre a musculatura lisa vascular. É efetivo na dose de 5 a 20 mg, reduzindo a pressão arterial após cerca de quatro horas de sua administração. Devido aos efeitos colaterais de retenção de líquido e taquicardia, essa medicação deve, sempre que possível, estar associada a bloqueadores adrenérgicos e diuréticos, estando contraindicado para pacientes com doença coronariana ou dissecação de aorta.

Diuréticos: Em algumas urgências hipertensivas, principalmente naquelas que cursam com congestão pulmonar e edema, ou mesmo nos pacientes com insuficiência renal, os diuréticos de alça, como a furosemida e a bumetanida, são usados com adequada eficácia como auxiliar no controle da pressão arterial. O uso destes diuréticos também se faz necessário quando o controle da pressão arterial está sendo feita com vasodilatadores diretos ou com antagonistas adrenérgicos centrais, onde existe re-

tenção de sódio e água. A dose mais utilizada de furosemida é 40 mg por via oral uma vez por dia, mas pode ser aumentada conforme a necessidade.

Emergências hipertensivas

As principais emergências hipertensivas estão descritas na tabela 4. A encefalopatia hipertensiva é a mais importante e mais frequente emergência hipertensiva, sendo decorrente apenas da elevação da pressão arterial. Esta complicação pode ser a primeira manifestação da doença hipertensiva ou ocorrer em pacientes com hipertensão arterial crônica não-controlada e, se não tratada adequadamente, pode levar a lesões irreversíveis no cérebro ou até mesmo à morte. Para o entendimento dos seus mecanismos e as possíveis implicações terapêuticas, deve-se levar em consideração a fisiologia da perfusão cerebral^{14,15}. O fluxo sanguíneo cerebral é função direta da pressão arterial média e inversa da pressão intracraniana. O mecanismo de autorregulação deste fluxo permite que a pressão intracraniana se mantenha constante apesar de oscilações na pressão arterial média. Assim, quando a pressão arterial média aumenta, ocorre vasoconstrição enquanto que, com a queda da pressão arterial, produz-se vasodilatação, mantendo-se a perfusão cerebral constante. Geralmente, em adultos jovens a autorregulação se mantém entre pressões arteriais médias de 50 a 150 mmHg (70/40 a 190/130 mmHg). Em indivíduos hipertensos, existe um desvio da curva da autorregulação fazendo com que o fluxo cerebral permaneça constante para pressões arteriais médias entre 120 e 180 mmHg (160/100 a 240/150 mmHg). Quando a pressão arterial se eleva de forma significativa, excedendo os limites superiores, ocorre um rompimento deste mecanismo, resultando em vasodilatação e consequente aumento absoluto ou relativo do fluxo sanguíneo cerebral. Esse fato produz extravasamento de fluido e edema cerebral, levando aos principais sinais e sintomas da encefalopatia hipertensiva^{14,15}. Reduzindo-se a pressão arterial com o tratamento, o extravasamento de fluidos diminui, o estiramento dos vasos desaparece e a autorregulação cerebral retorna ao normal^{16,17}. Na encefalopatia hipertensiva os sintomas mais comuns, embora os menos específicos, são cefaleia holocrânica intensa, náuseas e vômitos. Outros sintomas, não tão frequentes, incluem agitação psicomotora, confusão, convulsões, coma, além de hemiparesia e perda visual transitórias. Se não tratada, a encefalopatia hipertensiva leva a lesão cerebral irreversível ou morte. O exame fundoscópico pode mostrar papiledema uni ou bilateral, e algumas vezes hemorragias ou exsudatos. O diagnóstico diferencial principal é feito com afecções neurológicas que incluem algumas complicações neurológicas da hipertensão arterial, entre as quais a hemorragia cerebral. Em alguns casos é necessária a tomografia computadorizada de crânio para esclarecer o diagnóstico¹⁸⁻²⁰.

ATUALIZAÇÃO

Entre as doenças neurológicas não-secundárias à hipertensão, destacam-se:

- hemorragia subaracnóide,
- vasculites cerebrais secundárias a colagenoses (lupus eritematoso em mulheres),
- quadro pós-convulsivo em epiléticos.

A hemorragia intracraniana pode ser ocasionada por ruptura dos aneurismas de Charcot-Bouchard enquanto o acidente vascular isquêmico está associado à ruptura de placas de ateroma presentes nas artérias cerebrais destes pacientes.

Das emergências cardíacas, o edema agudo dos pulmões causado por hipertensão arterial grave pode acontecer com o coração em três situações diferentes:

- anatomicamente normal,
- intensamente hipertrófico com função normal,
- em corações com função sistólica deprimida.

Para os pacientes com edema agudo dos pulmões e que apresentam hipertrofia ventricular importante sem depressão da função sistólica, pode-se utilizar betabloqueadores adrenérgicos, visando a melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo que está prejudicada nestes pacientes. Por outro lado, para os pacientes com função sistólica deprimida, onde o edema agudo dos pulmões pode ocorrer com uma pressão inferior às das demais situações, haverá mais benefícios com o uso dos inibidores da ECA associados a diuréticos.

O infarto agudo do miocárdio com grave elevação da pressão arterial deve ser encarado de forma particular. Nesses casos, devido ao maior risco de acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos com uso de trombolíticos, a trombólise só deverá ser feita após melhor controle da pressão arterial. Além disso, a maioria destes indivíduos apresentam uma condição hemodinâmica hipercinética, quase sempre com taquicardia importante, sendo por isso beneficiados pelo uso concomitante de betabloqueadores.

A dissecação aguda de aorta apresenta como principal fator determinante de sua fisiopatologia, as modificações do $\Delta P/\Delta t$. Dessa forma, o controle da pressão arterial deve incluir drogas que, além de diminuir a pressão arterial, reduzem a relação $\Delta P/\Delta t$, como fazem os betabloqueadores em associação com o nitroprussiato de sódio.

As emergências hipertensivas por excesso de catecolaminas, que incluem crises de feocromocitoma ou aquelas precipitadas por uso de cocaína, apresentam como diagnóstico diferencial principal a pseudoemergência decorrente de distúrbio neurovegetativo. Nesta última situação, os pacientes se apresentam-se extremamente ansiosos com hiperventilação, podendo ocorrer grave hipertensão devido a um aumento importante do tono simpático.

O diagnóstico das emergências hipertensivas deve ser baseado na história, exame físico e alguns testes laboratoriais. A história deve ser centralizada sobre os sistemas cardiovas-

Tabela 4 – Emergências hipertensivas

Hipertensão maligna (presença de edema de papila à fundoscopia)
Hipertensão estágios II e III associada a complicações agudas: • Cerebrovasculares • Encefalopatia hipertensiva • Hemorragia cerebral • Hemorragia subaracnóide • AVC isquêmico com transformação hemorrágica ou em uso de anticoagulantes ou trombolíticos. • Cardiovasculares • Edema agudo dos pulmões • Dissecação aguda de aorta • Angina instável (dor no momento da crise) • Infarto agudo do miocárdio • Pós-operatório de revascularização miocárdica ou cirurgia vascular • Renais • Insuficiência renal rapidamente progressiva
Crises adrenérgicas graves • Crise de feocromocitoma, • Interação medicamentoso-alimentar: inibidores da MAO vs. tiramina • Hipertensão rebote (inibidores adrenérgicos de ação central, betabloqueadores), • Abuso de drogas (cocaína, fenilpropanolamina, crack, LSD etc)
Hipertensão na gestação • Eclâmpsia • Síndrome “HELLP” • Hipertensão estágio III em final de gestação
Cirurgia e trauma • Trauma crânio encefálico • Hemorragias cirúrgicas (cirurgias vasculares, videolaparoscópicas e endoscópicas etc)



cular, nervoso e renal, além de incluir informações sobre as medicações em uso corrente, com o objetivo de estabelecer a aderência ao tratamento anti-hipertensivo prévio e possível uso de drogas que possam elevar a pressão arterial (descongestionantes nasais, anfetaminas, cocaína etc.). O exame físico deve ser orientado para os sinais de disfunção ou lesões neurológicas, cardiovasculares, renais ou oculares. Em pacientes com dor torácica ou lombar, deve-se realizar a medida da pressão arterial ou a palpação dos pulsos nos quatro membros para afastar a possibilidade diagnóstica de uma dissecação de aorta. Os testes laboratoriais auxiliares na elucidação diagnóstica incluem:

- análise de eletrólitos,
- ureia e creatinina,
- sedimento urinário,
- eletrocardiograma e radiografia de tórax.

Dependendo da natureza da emergência hipertensiva, outros testes diagnósticos, como tomografia ou arteriografia, podem ser necessários. Apesar da importância desses exames complementares, a terapia em emergências hipertensivas deve ser iniciada precocemente conforme a suspeita clínica, e posteriormente orientada conforme os achados dos exames auxiliares.

Tratamento das emergências hipertensivas

Para o tratamento das emergências hipertensivas deve-se estabelecer o nível de pressão arterial a ser atingido e em quanto tempo. A maioria dos agentes farmacológicos pode normalizar instantaneamente a pressão arterial na maioria das situações, no entanto a rápida normalização da pressão pode conduzir a graves complicações. Para maior segurança, aconselha-se uma redução gradual da pressão arterial sendo o valor pressórico a ser atingido dependente de vários fatores clínicos destacando-se:

- a idade do paciente,
- o estado volêmico,
- o tratamento anti-hipertensivo prévio,
- as condições clínicas basais e o tempo de hipertensão.

Dessa forma, os pacientes idosos, apresentam maiores riscos de uma redução aguda da pressão arterial e maior sensibilidade aos efeitos dos agentes farmacológicos utilizados. Pacientes com emergências hipertensivas acompanhadas de hipervolemia (glomerulonefrite difusa aguda, edema agudo dos pulmões, insuficiência renal) são mais beneficiados com o uso associado de potentes diuréticos de alça, enquanto indivíduos com hipovolemia intravascular relativa, tais como os portadores de hipertensão maligna e eclâmpsia, não devem receber diuréticos potentes na fase mais aguda. Baseados nestas considerações, a droga ideal para o tratamento das emergências hipertensivas deve incluir as seguintes características:

- a) rápido início e interrupção dos efeitos clínicos;
- b) uma relação dose-resposta previsível e facilmente controlada;

- c) capacidade de restaurar a curva de autorregulação cerebral;
- d) ausência de efeitos colaterais;
- e) conveniência do uso.

Além da escolha da droga ideal e das considerações discutidas acima, é recomendável que todo o paciente admitido com diagnóstico de emergência hipertensiva seja internado em Unidade de Terapia Intensiva ou Pronto Socorro, com monitorização contínua da pressão arterial, além de acesso venoso para introdução de medicação através de bomba de infusão. Do ponto de vista prático, a pressão arterial deve ser reduzida em curto espaço de tempo (30 a 60 min) em cerca de 20% a 30% da pressão média de admissão, com redução gradual e progressiva até que a pressão arterial diastólica esteja em torno de 100 a 110 mmHg. Concomitantemente, devem ser introduzidas drogas de uso oral com as quais os pacientes irão prosseguir o tratamento a longo prazo, ambulatorialmente.

Drogas recomendadas

As principais drogas recomendadas para o uso em emergências hipertensivas estão resumidas na tabela 5, e serão discutidas brevemente a seguir. A preferência do uso de drogas nas diferentes emergências hipertensivas baseada nos seus principais mecanismos de ação e nas características clínicas de cada situação são expostas na tabela 6.

Nitroprussiato de sódio: é um medicamento com ação direta no músculo liso vascular, promovendo dilatação de vasos arteriolar e venosos e consequente redução da pré-carga e da pós-carga. Devido esta ação dupla, o fluxo sanguíneo cerebral mantém-se relativamente estável. O início de ação é imediato e a suspensão do seu efeito ocorre em um a três minutos após a interrupção da infusão. Por apresentar essas características o nitroprussiato de sódio tem sido recomendado como primeira droga para o tratamento de emergências hipertensivas, principalmente na encefalopatia hipertensiva e no edema agudo dos pulmões. A dose inicial habitual é 0,3 µg/kg/min, equivalente a 100 ml de nitroprussiato diluídos em 250 ml de soro fisiológico, infundidos a uma velocidade de 2 a 5 ml/h. Alguns cuidados devem ser tomados ao se administrar o nitroprussiato de sódio. Em primeiro lugar, os frascos e as vias de administração devem ser protegidos da luz para se evitar a inativação da droga. Além disso, a administração da droga deve ser contínua, evitando-se a interrupção ou variações bruscas na velocidade de infusão, de forma que não haja elevações rápidas da pressão arterial ou mesmo hipotensões mais graves. O principal e mais grave dos seus possíveis efeitos é a toxicidade pelo seu metabólito tiocianato que é excretado pelos rins. Esta toxicidade é mais observada após

ATUALIZAÇÃO

Tabela 5 – Drogas usadas via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas

Droga	Via	Dose inicial	Repetição da dose	Início (min)	Pico (min)	Duração	Efeitos adversos / cuidados
Nitroprussiato de sódio	Infusão EV	0,5 µg/kg/min	0,5–10 µg/kg/min	Imediato	1–2	2–3 min	Toxicidade pelo tiocianato, proteger da luz
Diazóxido	Bolus EV	50–100 mg	50–100 mg após 5–10 min (máximo 600 mg)	1–2	3–5	3–15 h	Hipotensão, hiperglicemia, retenção de líquido, taquicardia reflexa
	Infusão EV	10 mg/min	10–30 mg/min				
Enalaprilato	Bolus EV	1,25–5 mg	6–24 horas	15	60	6–24 h	Resposta variável, hipotensão arterial acentuada, piora de filtração glomerular
Hidralazina	Bolus EV	10 mg	10–50 mg em 10–20 min	5–10	5–15	2–6 h	Taquicardia reflexa
	IM	10–25 mg	10–50 mg em 20–30 min	10–20	10–20	2–6 h	
Propranolol	EV	1 mg	1 mg a cada 10 min até 10 mg ou se bradicardia	1–5	10	1 h	Bradicardia, broncoespasmo, bloqueio AV
Furosemida	EV	20 mg	20–60 mg após 30 min	2–5	15	30–60 min	Hipocalemia
Nitroglicerina	EV	5 µg/min	5–200 µg/min	2–5	2–5	5 min	Taquicardia reflexa, cefaleia, flushing

**Tabela 6 – Tratamento específico das emergências hipertensivas**

Emergência	Droga escolha	Contra-indicação
Encefalopatia hipertensiva	Nitroprussiato de sódio Diazóxido	Clonidina Hidralazina
Hemorragia subaracnóide, AVC hemorrágico ou embólico	Nitroprussiato de sódio	Diazóxido, Nifedipina, Hidralazina
Edema agudo dos pulmões	Nitroprussiato de sódio Nitroglicerina Furosemida	Betabloqueadores
Isquemia miocárdica	Nitroglicerina Betabloqueadores Nitroprussiato de sódio	Diazóxido Hidralazina
Dissecção Aorta	Nitroprussiato de sódio + Betabloqueadores	Diazóxido Hidralazina
Crise adrenérgica	Fentolamina Betabloqueadores + Nitroprussiato de sódio	Betabloqueador isoladamente
Eclâmpsia	Hidralazina + Sulfato de magnésio	Nitroprussiato de sódio



ATUALIZAÇÃO

o uso prolongado (mais de 48 horas), em altas doses (acima de 300 mg), e nos pacientes com insuficiência renal. O sinal mais precoce desta toxicidade é acidose metabólica, seguido posteriormente de confusão mental, hiperreflexia, tremores e convulsão^{1,2,21,22}. Portanto, a introdução concomitante de hipotensores de uso oral é importante com o objetivo de abreviar o tempo de uso das drogas parenterais.

Nitroglicerina: é um vasodilatador de ação direta com efeito preferencial sobre o território venoso. Em baixas doses causa apenas venodilatação, enquanto em doses mais altas causa dilatação arterial e venosa, mas com predomínio do efeito venoso (tabela 5). É a droga de escolha para o tratamento das emergências hipertensivas que cursam com isquemia miocárdica, como o infarto agudo do miocárdio e a angina instável. Também pode ser usada no tratamento de edema agudo dos pulmões. Os efeitos indesejáveis incluem cefaleia, rubor cutâneo e taquicardia sintomática. Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, que cursam com grave elevação da pressão arterial, observa-se frequentemente taquicardia ("hipercinéticos"). Nesta situação recomenda-se a sua associação com betabloqueadores, de forma cautelosa, pois pode ocorrer bradicardia isolada com o uso de nitroglicerina.

Diazóxido: é um vasodilatador arterial de ação direta. Seu uso deve ser cauteloso por ter efeito hipotensor duradouro e de difícil titulação. Atualmente recomenda-se o uso de mini-bolus endovenosos de 30 a 150 mg em 30 segundos a cada 5 a 15 minutos ou na forma de infusão de 15 a 30 mg/min. Após 15 minutos do último bolo, a pressão permanecerá geralmente controlada por 3 a 12 horas. Sua principal indicação está nas crises hipertensivas de pacientes com insuficiência renal crônica, em diálise, nos quais a hipotensão prolongada e outros efeitos colaterais são mais raros. Clinicamente, o diazóxido produz significantes aumentos da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do $\Delta P/\Delta t$, sendo contra-indicado em pacientes com isquemia miocárdica e dissecação de aorta. Outros efeitos indesejáveis são retenção de líquido, hiperglicemia e, eventualmente, grave hipotensão.

Hidralazina: é um vasodilatador de ação direta que produz importante vasodilatação arterial e mínima vasodilatação venosa. Pode ser dado em injeção endovenosa lenta (três a cinco minutos) de 5 a 20 mg ou via intramuscular, 10 a 50 mg. Tem ação menos potente que o diazóxido mas também pode precipitar hipotensões imprevisíveis. Pode também causar taquicardia, rubor, vômitos e cefaleia. A hidralazina é atualmente a droga de primeira escolha apenas na eclâmpsia, sendo contra-indicada em

isquemia miocárdica e dissecação de aorta pelos mesmos motivos citados para o diazóxido.

Betabloqueadores: Em nosso meio os betabloqueadores mais utilizados são o propranolol, o metoprolol e o atenolol. O propranolol deve ser dado em bolus endovenoso de 1 a 10 mg (0,1 mg/kg), que pode ser repetido a cada cinco a dez minutos até que a frequência cardíaca se reduza para 60 e 70 batimentos por minuto ou até que se atinja uma dose de 10 mg. O metoprolol deve ser administrado em bolus endovenoso de 5 a 15 mg, cujo início de ação ocorre em um a cinco minutos. Estes medicamentos são preferencialmente utilizados nas situações em que a emergência hipertensiva ocorre com infarto agudo do miocárdio, angina instável ou na dissecação de aorta. Especialmente na dissecação de aorta, os betabloqueadores devem ser usados em associação com o nitroprussiato já que promovem importante redução no $\Delta p/\Delta t$, que é fundamental para a manutenção dos pacientes com esta patologia.

Enalaprilato: a forma injetável do enalapril pode ser útil em situações como nas emergências hipertensivas associadas com insuficiência cardíaca grave. Como particularidade, destacamos o efeito dos inibidores da ECA na circulação cerebral, onde podem atuar de forma benéfica, corrigindo o desvio da curva de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral e reduzindo o risco de isquemia cerebral com a redução da pressão arterial sistêmica. É apresentado em ampolas de 5 ml com concentração de 1 mg/ml. A dose inicial depende da função renal e varia de 1,25 mg a 5 mg, em bolus, podendo ser repetida a cada seis horas.

Outras drogas: Alguns outros medicamentos têm sido recomendados e descritos como úteis no tratamento de emergências hipertensivas. Uma destas drogas, a fentolamina, é um bloqueador alfa adrenérgico competitivo e não seletivo, usado como droga de primeira escolha na crise hipertensiva secundária a feocromocitoma, geralmente associado a um betabloqueador, e é também recomendado nas crises secundária a estado hipercatecolaminérgico associados com suspensão de clonidina, cocaína, anfetaminas e inibidores da monoaminooxidase. As doses iniciais são 2 a 10 mg de bolus endovenoso, com início de ação de um a dois minutos, com duração variável de 30 a 120 minutos. Os efeitos colaterais mais comuns são gastrintestinais, como diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal.

Outras drogas utilizadas são:

- trimetafam (bloqueador ganglionar),
- urapidil (antagonista adrenérgico periférico),
- nicardipina (bloqueador de cálcio),
- fenoldopam (antagonista seletivo do receptor dopaminérgico pós-sináptico).



Tratamento após as medidas de emergência

Após a retirada do paciente do quadro de risco, o tratamento crônico da hipertensão deve ser iniciado, com associação de vários anti-hipertensivos, e os pacientes deverão ser encaminhados para serviço de atendimento e acompanhamento ambulatorial da pressão arterial. Além disso, o clínico deverá pesquisar exaustivamente uma possível causa de hipertensão secundária. Causas de hipertensão arterial secundária, principalmente a renovascular e a nefropatia primária, são mais prevalentes em pacientes com hipertensão grave.

Referências

1. Kaplan NM. Hypertensive crisis. In: Clinical Hypertension. 7 ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p. 265–280.
2. Trapp J, Ringold BSS. Hypertensive emergencies. In: Virtual Hospital - librarian@vh.org - <http://www.vh.org>, Jan 11, 1999.
3. Bales A. Hypertensive crises. How to tell if it's an emergency or an urgency. Postgrad Med, v. 105 (suppl. 5), p. 119–130, 1999.
4. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356(9227): 411–417.
5. Vidt DG. Management of hypertensive emergencies and urgencies. In: Hypertension primer, 2 ed., p. 1999, 437–440.
6. Phillips RA, Krakoff LR. In: Hypertension emergencies. American Society of Hypertension, 1997.
7. Gifford Jr. RW. Management of hypertensive crises. JAMA 1991; 266(6):829–835.
8. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996; 276(16): 1328–1331.
9. Rehman F, Mansoor GA, White WB. "Inappropriate" physician habits in prescribing oral nifedipine capsules in hospitalized patients. Am J Hypertens 1996; 9(10 Pt 1):1035–1039.
10. Barry DI. Cerebrovascular aspects of anti-hypertensive treatment. Am J Cardiol 1989; 63(6): 14C–18C.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Hypertension 2003; 42: 1206–1252.
12. Jaker M, Atkin S, Soto M, Schmid G, Brosch F. Oral nifedipine vs oral clonidine in the treatment of urgent hypertension. Arch Intern Med 1989; 149(2):260–265.
13. Angeli P, Chiesa M, Caregaro L, Merkel C, Sacerdoti D, Rondana M et al. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. A randomized, singleblind clinical trial. Arch Intern Med 1991; 151(4): 678–682.
14. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. Am J Hypertens 1989; 2(6 Pt 1):486–492.
15. Baumbach GL, Heisted DD. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. Hypertension 1988; 12: 89–95.
16. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334(8): 494–500.
17. Wang MC, Escott EJ, Breeze RE. Posterior fossa swelling and hydrocephalus resulting from hypertensive encephalopathy: case report and review of the literature. Neurosurgery 1999; 44(6): 1325–1327.



ATUALIZAÇÃO

CRISE HIPERTENSIVA – ASPECTOS ATUAIS

18. Adams HP, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J *et al.* Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1901–1919.
19. Jansen PAF, Schulte BPM, Gribnau FWJ. Cerebral ischaemia and stroke as side effects of anti-hypertensive treatment: special danger in the literature. *Neth J Med* 1987; v. 30(3–4): 193–201.
20. Albert MJ. Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *Am J Med* 1999; v. 106(2), p. 211–221.
21. Oparil S, Aronson S, Deeb GM, Epstein M, Levy JH, Luther RR *et al.* Consensus roundtable. on the management of perioperative hypertension and hypertensive crises. *Am J Hypertens* 1999, 12: 653–664.
22. Kaplan NM, Rose BD. Treatment of specific hypertensive emergencies. In: *UP to DATE*, v. 7, nº 2, 1999.



ARTIGO DE REVISÃO

Microalbuminúria na hipertensão arterial primária: significado e valor prognóstico

Microalbuminuria in essential hypertension: significance and prognostic value

Dante Marcelo Artigas Giorgi

Assistente-Doutor da Unidade de Hipertensão – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da FMUSP

Resumo

Alguns pacientes com hipertensão arterial primária apresentam aumento da excreção urinária de albumina. O significado desse dado não está ainda bem estabelecido. Pacientes hipertensos com microalbuminúria, quando comparados com hipertensos com excreção urinária de albumina normal, apresentam maiores valores de pressão arterial, principalmente durante o sono, e maiores níveis séricos de colesterol, triglicérides e ácido úrico. Por outro lado, os níveis de HDL-colesterol são menores nos pacientes com microalbuminúria do que nos normoalbuminúricos. Hipertensos com microalbuminúria apresentam, ainda, maior incidência de resistência à insulina e de espessamento da parede das artérias carótidas do que os pacientes com excreção urinária de albumina normal. Os níveis de excreção urinária de albumina estão relacionados, também, com a presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo ao ecocardiograma em hipertensos essenciais. A ocorrência de eventos cardiovasculares é mais frequente em pacientes com microalbuminúria do que nos pacientes com normoalbuminúria. Excreção urinária de albumina, colesterol sérico e pressão arterial diastólica são fatores de risco independentes para a ocorrência de eventos cardiovasculares. A queda da filtração glomerular ao longo do tempo é maior em hipertensos que apresentam microalbuminúria. Em conclusão, pacientes hipertensos com microalbuminúria apresentam, concomitantemente, diversas alterações bioquímicas e hormonais. Essas alterações os levam a apresentar maior incidência de eventos cardiovasculares e maior perda de função renal ao longo do tempo do que hipertensos com excreção urinária de albumina normal.

Palavras-chave

Microalbuminúria, hipertensão arterial, acidente vascular encefálico, hipertrofia de ventrículo esquerdo.

Abstract

Some patients with essential hypertension manifest greater than normal urinary albumin excretion. The significance of this association is not well established. Hypertensive patients with microalbuminuria manifest greater levels of blood pressure, particularly at night, and higher serum levels of cholesterol, triglycerides, and uric acid than patients with normal urinary albumin excretion. Levels of high-density lipoprotein cholesterol were lower in patients with microalbuminuria than in those with normal urinary albumin excretion. Patients with microalbuminuria manifested greater incidence of insulin resistance and thicker carotid arteries than patients with normal albuminuria. Levels of urinary albumin excretion are related to echocardiographic data on left ventricular hypertrophy in essential hypertensive patients. Cardiovascular events occur more often among patients with microalbuminuria than in patients with normal urinary albumin excretion. Albuminuria, cholesterol level, and diastolic blood pressure were independent predictors of the cardiovascular outcome. Rate of creatinine clearance from patients with microalbuminuria decreased more than that from those with normal albumin excretion. In conclusion, hypertensive individuals with microalbuminuria manifest a variety of biochemical and hormonal derangements with pathogenic potential, which results in hypertensive patients having a greater incidence of cardiovascular events and a greater decline in renal function than patients with normal urinary albumin excretion.

Key words

Microalbuminuria, hypertension, stroke, left ventricular hypertrophy.

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César
05403-000 – São Paulo – SP
E-mail: hipdante@incor.usp.br





ARTIGO DE REVISÃO

Introdução

O termo microalbuminúria indica a quantidade de albumina urinária maior do que o percentil 95 de excreção urinária de albumina observada na população normal sendo, contudo, menor do que a quantidade detectável pelos métodos quantitativos. Assim, os valores de excreção urinária de albumina compreendidos entre 30 a 300 mg/24 horas (ou 20 a 200 µg/min) definem a presença de microalbuminúria¹. Em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente, a microalbuminúria indica a fase da nefropatia diabética caracterizada não pela presença de insuficiência renal e proteinúria declarada e sim pelo aumento da filtração glomerular e da excreção urinária de albumina². Além disso, a presença de microalbuminúria é preditora de mortalidade e morbidade cardiovascular tanto no diabetes mellitus insulino-dependente quanto no não insulino-dependente³⁻⁵. Em hipertensão primária, existem evidências indicando que a microalbuminúria pode ser preditora de eventos cardiovasculares e de lesão renal inicial⁶⁻⁸. O mesmo parece ocorrer também na população geral^{9,10}.

Métodos de medida da excreção urinária de albumina: fatores que influenciam a dosagem

Diversos métodos são utilizados para a medida da excreção urinária de albumina:

- radioimunoensaios¹¹,
- imunoturbidimetria¹²,
- ensaio imunoabsorvente *enzyme linked*¹³.

Todos esses métodos apresentam sensibilidade semelhante e têm resultados similares. A preservação prolongada da urina parece não alterar o resultado da dosagem obtida com a urina fresca¹⁴.

A obesidade¹⁵, o exercício físico^{16,17}, postura ortostática¹⁸, fumo e consumo excessivo de álcool¹⁹ podem aumentar a excreção urinária de albumina. Além disso, a excreção de albumina tende a ser 25% maior durante o dia do que durante a noite²⁰.

Prevalência de microalbuminúria em hipertensos essenciais

Existem poucos estudos populacionais sobre a frequência da microalbuminúria. Os dados do NHANES sobre a prevalência da microalbuminúria em população geral norte-americana mostram uma prevalência de 6,1% em homens e de 9,7% em mulheres. A prevalência de microalbuminúria atingiu 28% em indivíduos com história de diabetes, 16% em hipertensos e 5,1% em indivíduos sem diabetes, hipertensão

ou elevação da creatinina sérica²¹. Outros estudos, em populações selecionadas, mostram grande variação nos valores de prevalência de microalbuminúria em hipertensos, com frequências variando de 5% a 37%²²⁻²⁷.

Em um estudo com 11.343 pacientes hipertensos não diabéticos, a microalbuminúria esteve presente em 32% dos homens e 28% das mulheres, aumentando com a idade e a gravidade e duração da hipertensão²⁸. Existem estudos que sugerem melhor correlação entre a excreção urinária de albumina e a pressão arterial obtida pela MAPA do que com a pressão casual^{23-25,29,30}.

Patogênese da microalbuminúria na hipertensão essencial

Dois mecanismos têm sido propostos para o aparecimento de microalbuminúria em alguns hipertensos essenciais: o aumento da pressão hidrostática do capilar glomerular ou o aumento da permeabilidade da membrana basal a proteínas.

Hemodinâmica glomerular

A pressão hidrostática glomerular é regulada pela relação vasoconstrição/vasodilatação das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes. Uma grande variedade de substâncias endócrinas, parácrinas e autócrinas, além de agentes farmacológicos, podem influenciar a hemodinâmica glomerular, independente de ações sobre a pressão arterial sistêmica.

Normalmente, uma elevação da pressão arterial sistêmica é associada, no glomérulo, à vasoconstrição da arteríola aferente, prevenindo a transmissão da pressão hidrostática aumentada para o tufo glomerular, mantendo inalterada a pressão hidrostática do glomérulo³¹.

Se houver defeito na adaptação autorregulatória das arteríolas aferentes, pode haver aumento na pressão hidrostática glomerular. Além disso, uma vasoconstrição exagerada da arteríola eferente pode aumentar a pressão hidrostática glomerular, mesmo na presença de pressão arterial sistêmica normal.

Em modelos experimentais de hipertensão, a função renal deteriora-se mais rapidamente em modelos sal-sensíveis do que em modelos sal-resistentes. Assim, comparando-se o modelo de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com o modelo de ratos Dahl sal-sensíveis, constatou-se que, enquanto os ratos SHR apresentam aumento da resistência da arteríola aferente, adaptando-se à elevação da pressão arterial sistêmica e protegendo o glomérulo renal^{32,33}, os ratos Dahl sal-sensíveis apresentam uma redução na resistência arteriolar aferente, resultando em aumento na pressão do capilar glomerular, proteinúria e glomerulosclerose³².

Existe controvérsia se indivíduos com hipertensão arterial mostram os mesmos desarranjos na hemodinâmica renal observados nos modelos experimentais. Alguns autores, baseados em que a sensibilidade a sal é mais frequente em algumas categorias de hipertensos com maior prevalência





de insuficiência renal (negros, idosos, obesos e diabéticos), propõem que a anormalidade na adaptação da hemodinâmica renal à alta ingestão de cloreto de sódio da dieta podem ser a base para a maior prevalência de insuficiência renal em pacientes sensíveis a sal. A presença de maior excreção urinária de albumina em pacientes sal-sensíveis pode ser interpretada como um marcador de maior lesão renal e, potencialmente, ser usada como indicador prognóstico de doença renal progressiva.

Vários mecanismos podem interligar a retenção de sódio e as alterações hemodinâmicas observadas em animais ou pacientes hipertensos sensíveis a sal. Dessa forma, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hiperinsulinemia e diminuição da produção local de hormônios vasodilatadores.

Fatores não hemodinâmicos

A excreção urinária de albumina não depende apenas de fatores hemodinâmicos, podendo ser devida, também, a alterações de permeabilidade da membrana basal glomerular. A alteração da permeabilidade da membrana basal à albumina é consequência da perda de sua carga aniônica. Estudos recentes mostraram associação entre microalbuminúria e alterações da seletividade glomerular, dependente da carga da membrana basal, mesmo em indivíduos saudáveis^{34,35}. O aumento da permeabilidade à albumina pode, ainda, depender do aumento de produção de fatores locais (fator de crescimento do endotélio vascular e fator de permeabilidade vascular) pelas células mesangiais e endoteliais³⁶⁻⁴⁰. O fator de permeabilidade vascular está implicado na patogênese da microalbuminúria em pacientes com diabetes⁴¹ e com glomerulopatias⁴².

Microalbuminúria e lipídeos séricos

Em pacientes hipertensos essenciais, é frequente a associação de hiperlipidemia e microalbuminúria. Nesses pacientes, a excreção urinária de albumina correlaciona-se significativa e diretamente com níveis séricos de triglicérides, de apolipoproteína B e de lipoproteína(a) e inversamente com os níveis de colesterol-HDL^{26,43}. Existem várias explicações para essa associação. Alguns autores sugerem haver correlação entre microalbuminúria e conteúdo de colesterol na dieta ingerida pelo indivíduo^{44,45}. Entretanto, a associação entre microalbuminúria e hiperlipemia frequentemente independe da dieta e do peso do paciente. Outra possível explicação é a evidência de que a perda urinária de grande quantidade de proteína pode levar ao aumento dos níveis séricos de colesterol total, de colesterol-LDL e de lipoproteína(a)⁴⁶⁻⁴⁸.

A lesão renal causada pela hiperlipidemia, com aumento da excreção urinária de albumina, pode ser uma explicação alternativa para a associação entre a microalbuminúria e hiperlipidemia. Alguns estudos mostraram que a hiperlipidemia pode desempenhar um papel na progressão da doença renal tanto em animais com nefropatia experimental como

em pacientes com nefropatia diabética e não-diabética⁴⁹⁻⁵¹. Os mecanismos responsáveis pelos efeitos deletérios dos lipídeos sobre o glomérulo ainda não estão estabelecidos.

Microalbuminúria e doença cardiovascular

A associação em pacientes hipertensos entre microalbuminúria e aumento da incidência de complicações cardiovasculares como hipertrofia de ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica e retinopatia hipertensiva.

Em um grupo de 149 hipertensos sem microalbuminúria e 18 com microalbuminúria, observou-se maior incidência de doença arterial coronária (74%) e doença arterial periférica (44%) em pacientes com do que nos sem microalbuminúria (32,9% e 9%, respectivamente). Em seguimento de mais de três anos houve três óbitos (2%) entre os indivíduos sem microalbuminúria e seis óbitos (33%) nos microalbuminúricos⁵².

Em pacientes idosos também mostrou-se maior incidência de acidente vascular cerebral e de outros eventos cardiovasculares nos que apresentavam microalbuminúria em relação aos normoalbuminúricos⁵³.

Em um estudo com 11.343 hipertensos não-diabéticos a prevalência de doença arterial coronária (31% vs. 22%), de hipertrofia ventricular esquerda (24% vs. 14%), de acidente vascular cerebral (6% vs. 4%) e de doença arterial periférica (7% vs. 5%) foi mais elevada nos pacientes com microalbuminúria quando comparados com os normoalbuminúricos²⁸. Outros autores mostraram, em seguimento de sete anos de 141 hipertensos, que ocorreram 12 eventos cardiovasculares entre os 54 pacientes com microalbuminúria contra apenas dois eventos nos 87 pacientes com excreção urinária de albumina normal⁵⁴.

Existe, ainda, associação entre a microalbuminúria e alterações ecocardiográficas da massa e geometria do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos que apresentam sobrecarga de ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma⁵⁵.

Entretanto, nem todas as evidências existentes são favoráveis à associação entre doença cardiovascular e microalbuminúria. Em estudo com 870 hipertensos jovens (< 45 anos de idade) não se demonstrou correlação entre a excreção urinária de albumina e índice de massa de VE, sugerindo que, nas fases iniciais da hipertensão, as lesões cardíacas e renais podem não se desenvolver paralelamente⁵⁶. Além disso, outros autores não encontraram diferenças na função endotelial vascular entre hipertensos com e sem microalbuminúria⁵⁷. Mais recentemente, em estudo de coorte com 1.458 mulheres, apesar de haver relação entre a microalbuminúria e a presença de hipertensão arterial, a mortalidade observada não foi relacionada à presença ou não de microalbuminúria, mas dependente da presença de hipertensão arterial⁵⁸.

Em conclusão, a presença de microalbuminúria em pacientes com hipertensão essencial se relaciona a um maior ris-



ARTIGO DE REVISÃO

co de eventos cardiovasculares. Entretanto, são necessários mais estudos longitudinais para estabelecer se a presença de microalbuminúria pode identificar os pacientes em risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Embora os mecanismos que interligam a microalbuminúria aos eventos cardiovasculares ainda não estejam claros, parece provável e plausível que a presença de alterações hormonais e metabólicas com potencial aterogê-

nico possam causar o aumento da incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes com microalbuminúria.

A dosagem rotineira de microalbuminúria em hipertensos essenciais deve estar reservada para pacientes com fortes antecedentes familiares de doença cardiovascular e nos que apresentem dislipidemia ou sinais de intolerância à glicose, podendo identificar, nessas ocasiões, os pacientes com maior risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

Referências

1. Keen H, Chlouverakis C, Fuller J, Jarrett RJ. The concomitants of raised blood sugar: studies in newly-detected hyperglycaemics. II. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guys Hosp Rep* 1969; 118: 247-254.
2. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-1432.
3. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1984; 1: 17-19.
4. Messent JW, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-839.
5. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988; 5: 126-134.
6. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-1685.
7. Jones SL, Viberti GC. Hypertension and microalbuminuria as predictors of diabetic nephropathy. *Diabete Metab* 1989; 15: 327-332.
8. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; 29: 640-643.
9. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
10. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *Jama* 1994; 271: 275-279.
11. Miles DW, Mogensen CE, Gundersen HJ. Radioimmunoassay for urinary albumin using a single antibody. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; 26: 5-11.
12. Teppo AM. Immunoturbidimetry of albumin and immunoglobulin G in urine. *Clin Chem* 1982; 28: 1359-1361.
13. Fielding BA, Price DA, Houlton CA. Enzyme immunoassay for urinary albumin. *Clin Chem* 1983; 29: 355-357.
14. Collins AC, Sethi M, MacDonald FA, Brown D, Viberti GC. Storage temperature and differing methods of sample preparation in the measurement of urinary albumin. *Diabetologia* 1993; 36: 993-997.
15. Lokkegaard N, Haupter I, Kristensen TB. Microalbuminuria in obesity. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26: 275-278.
16. Viberti GC, Jarrett RJ, McCartney M, Keen H. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 1978; 14: 293-300.
17. Mohamed A, Wilkin T, Leatherdale BA, Rowe D. Response of urinary albumin to submaximal exercise in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1342-1343.

18. West JN, Gosling P, Dimmitt SB, Littler WA. Non-diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise and blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 1991; 81: 373–377.
19. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise, and cigarette smoking. *Clin Chem* 1993; 39: 1793–1797.
20. Eshoj O, Feldt-Rasmussen B, Larsen ML, Mogensen EF. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. *Diabet Med* 1987; 4: 531–533.
21. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445–459.
22. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med* 1992; 152: 373–377.
23. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190–1192.
24. Pedersen EB, Mogensen CE. Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36: 231–237.
25. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992; 61: 94–97.
26. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Baldo E, Cooper RS. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 801–807.
27. Spangler JG, Bell RA, Summerson JH, Konen JC. Correlates of abnormal urinary albumin excretion rates among primary care patients with essential hypertension. *J Am Board Fam Pract* 1997; 10: 180–184.
28. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223–228.
29. Giacon S, Levanti C, Fommei E, Innocenti F, Seghieri G, Palla L et al. Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2(4): 259–261.
30. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgheri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 23–29.
31. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85–93.
32. Azar S, Johnson MA, Scheinman J, Bruno L, Tobian L. Regulation of glomerular capillary pressure and filtration rate in young Kyoto hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)* 1979; 56: 203–209.
33. Raij L, Azar S, Keane WF. Role of hypertension in progressive glomerular immune injury. *Hypertension* 1985; 7: 398–404.
34. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Deckert T, Deckert M, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Reduced glomerular size- and charge-selectivity in clinically healthy individuals with microalbuminuria. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 608–614.
35. Kofoed-Enevoldsen A, Foyle WJ, Fernandez M, Yudkin JS. Evidence of impaired glomerular charge selectivity in nondiabetic subjects with microalbuminuria: relevance to cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 450–454.
36. Sterpetti AV, Cucina A, Napoli F, Shafer H, Cavallaro A, D'Angelo LS. Growth factor release by smooth muscle cells is dependent on haemodynamic factors. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 636–638.
37. Riser BL, Cortes P, Zhao X, Bernstein J, Dumler F, Narins RG. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992; 90: 1932–1943.
38. Malek AM, Gibbons GH, Dzau VJ, Izumo S. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J Clin Invest* 1993; 92: 2013–2021.
39. Malek AM, Lee IW, Alper SL, Izumo S. Regulation of endothelin-1 gene expression by cell shape and the microfilament network in vascular endothelium. *Am J Physiol* 1997; 273: C1764–1774.
40. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843–845.
41. Yeo TK, Senger DR, Dvorak HF, Freter L, Yeo KT. Glycosylation is essential for efficient secretion but not for permeability-enhancing activity of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor). *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 1568–1575.
42. Heslan JM, Branellec AI, Pilatte Y, Lang P, Lagrue G. Differentiation between vascular permeability factor and IL-2 in lymphocyte supernatants from patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 157–162.
43. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S10–13.
44. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ. Dietary nutrient intakes and slight albuminuria in people at least 40 years old. *Clin Chem* 1993; 39: 2191–2198.
45. Basdevant A, Cassuto D, Gibault T, Raison J, Guy-Grand B. Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 806–811.
46. Kaysen GA. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1991; 31: S8–15.
47. Newmark SR, Anderson CF, Donadio JV, Ellefson RD. Lipoprotein profiles in adult nephrotics. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 359.
48. Karadi I, Romics L, Palos G, et al. Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin Chem* 1989; 35: 2121–2123.
49. Mulec H, Johnson SA, Bjorck S. Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 1990; 335: 1537–1538.
50. Tolins JP, Stone BG, Raij L. Interactions of hypercholesterolemia and hypertension in initiation of glomerular injury. *Kidney Int* 1992; 41:1254–1261.



ARTIGO DE REVISÃO

MICROALBUMINÚRIA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PRIMÁRIA: SIGNIFICADO E VALOR PROGNÓSTICO

51. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910–920.
52. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; 2: 530–533.
53. Rocco A, Heerlein K, Diedler J, Sykora M, Barrows R, Hacke W, Steiner T. Microalbuminuria in cerebrovascular disease: a modifiable risk factor? *Int J Stroke* 2010; 5(1): 30–34.
54. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325–1333.
55. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlöf B *et al.* Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction. Am Heart J* 2002; 143(2): 319–326.
56. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Mattarei M, Sanzuol F, Cignacco GB *et al.* Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST Study). *Am J Hypertens* 1996; 9(4 Pt 1): 334–341.
57. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Arrighi P *et al.* Lack of correlation between microalbuminuria and endothelial function in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 13(9): 1003–1008.
58. Kristjansson K, Ljungman S, Bengtsson C, Björkelund C, Sigurdsson JA. Microproteinuria and long-term prognosis with respect to renal function and survival in normotensive and hypertensive women—a 24-year follow-up of a representative population sample of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 63–70.



RESUMOS

Resumos de artigos publicados na literatura mundial

Responsável:

Dr. Dante Marcelo Artigas Giorgi

Editor-Chefe Revista Hipertensão

Doutor em Nefrologia

Médico Assistente da Unidade de Hipertensão

Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP

Revascularization versus Medical Therapy for Renal Artery Stenosis

ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J.
JAMA 2010; 303(20): 2043–2050

Realizado no Reino Unido, Nova Zelândia e Austrália, o estudo ASTRAL (*Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*) incluiu 806 participantes com estenose de artéria renal que foram randomizados para receber apenas tratamento medicamentoso ou tratamento por angioplastia de artéria renal com implante de stent mais tratamento medicamentoso. O desfecho primário foi a média da inclinação da redução da recíproca da creatinina plasmática ($1/Cr$ plasmática) em seguimento de até cinco anos. Os autores mostraram não ter havido diferença estatística no ritmo de diminuição da função renal entre os grupos ($p=0,06$). Embora a velocidade de redução do inverso da creatinina do grupo com tratamento clínico isolado tenha sido quase o dobro do observado no grupo tratado com implante de stent, o ritmo de redução de função renal foi muito menor do que o esperado em ambos os grupos e, além disso, os níveis séricos de creatinina não diferiram entre os grupos em nenhum momento do estudo e também não houve alteração significativa de seus valores entre o momento inicial e o término do estudo. Diferenças na pressão arterial, eventos cardiovasculares e renais e as análises de subgrupos também não foram significantes, mesmo para o subgrupo de alto risco que incluía pacientes com diminuição progressiva da função renal. Deve-se salientar que houve complicações graves relacionadas ao procedimento de angioplastia com stent, incluindo embolia por colesterol que levou a amputações em três pacientes e a duas mortes. Os autores concluíram que a revascularização renal com stent foi associada com risco substancial, sem

evidências de um benefício clínico vantajoso. Por outro lado, os critérios de seleção para o estudo ASTRAL devem ser destacados e podem ter influenciado o resultado observado. A elegibilidade para o estudo era subjetiva, com os potenciais participantes sendo considerados para a inclusão apenas se o seu médico considerasse que o paciente não poderia se beneficiar definitivamente do procedimento de revascularização. Dessa forma, apesar de as características clínicas da população do estudo parecerem similares àquelas de pacientes frequentemente submetidos a revascularização, os pacientes foram selecionados especificamente por se considerar que eles tinham menor probabilidade de se beneficiar do tratamento invasivo. Os investigadores argumentam que esse critério foi baseado no princípio do equilíbrio, que requer haver incerteza quanto aos métodos de tratamento a serem comparados. Esses aspectos utilizados no estudo ASTRAL podem limitar as conclusões referentes aos dados obtidos. Como resultado, os participantes foram submetidos a risco com menor probabilidade de gerar dados conclusivos, ou, pior ainda, embasando um resultado incorreto, prejudicando o manejo de toda a população afetada. Existem, ainda, outras falhas no estudo ASTRAL. Tanto o método da revascularização quanto o esquema de tratamento medicamentoso foram deixados a critério dos clínicos locais e, portanto, foram variados e mal definidos. Não havia um laboratório central para rever as angiografias renais e evitar que houvesse superestimação das lesões pelos investigadores, o que levou à inclusão de cerca de





RESUMOS

40% de pacientes com estenoses de 50%–70%, as quais podem não ser hemodinamicamente significativas. A inclusão de tantos pacientes com lesões menos importantes da artéria renal poderia explicar a redução menor do que a esperada observada na piora da função renal. No grupo que foi randomizado para tratamento com stent, o procedimento foi tentado em apenas 83%, com sucesso em apenas 79% dos pacientes. Finalmente, embora os eventos clínicos importantes, como mortalidade e eventos cardiovasculares, tenham sido analisados, o estudo não tinha poder estatístico suficiente para detectar diferenças nesses importantes desfechos clínicos.

Como proceder na prática clínica?

Os dados publicados até o momento sobre revascularização da artéria renal ainda são insuficientes para delinear uma conclusão definitiva. Nesse contexto, existem poucas justificativas para o uso em larga escala da avaliação invasiva da artéria renal em populações com risco de estenose de artéria renal ou mesmo de intervenções em pacientes com estenoses de artéria renal que estão clinicamente estáveis. Com base nos dados existentes, a revascularização deve ser reservada para pacientes que apresentem estenose importante (>70%) da artéria renal associada a hipertensão

refratária, presença de insuficiência cardíaca, edema agudo pulmonar de repetição ou quando há piora da função renal, com falha do tratamento medicamentoso. Mesmo nessas situações, os riscos potenciais do procedimento, e seus benefícios incertos, devem ser discutidos claramente com o paciente. O tratamento medicamentoso é uma opção razoável inclusive para pacientes instáveis até que dados convincentes mostrem o contrário. Independentemente da realização da revascularização renal, os pacientes com estenose de artéria renal devem ser submetidos a tratamento medicamentoso intensivo para controle rigoroso da pressão arterial. Isso tipicamente requer o uso de associação de múltiplos agentes e pode incluir uma droga que bloqueie o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Quando do seu uso, deverá haver um monitoramento rigoroso dos níveis séricos de creatinina e potássio, pois pode ocorrer, mesmo que em baixa frequência, diminuição importante da filtração glomerular e hiperpotassemia nesses pacientes. A administração de estatinas e antiagregantes plaquetários está também indicada, bem como o tratamento do diabetes e das sequelas da doença renal crônica, conforme as respectivas diretrizes. Os pacientes tratados dessa maneira podem chegar a um bom controle da pressão arterial e permanecerem estáveis, mesmo na presença de importante estenose das artérias renais.



Usual *versus* tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial

Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F *et al.*; on behalf of the Cardio-Sis Investigators
Lancet 2009; 374(9689): 525–533.

Estudos epidemiológicos mostraram que a hipertensão arterial está associada a aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular e que seu tratamento e controle diminuem a incidência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. As atuais diretrizes para tratamento da hipertensão arterial recomendam a redução da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg, exceto para pacientes com diabetes, doença renal crônica e doença cardiovascular estabelecida, para os quais o objetivo do tratamento é atingir valores inferiores a 130/80 mmHg. Nos últimos anos, com base na extrapolação de dados de estudos observacionais que sugerem aumento da incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos com pressão normal-alta (PAS/PAD=130–139 mmHg/ 80–89 mmHg), tem havido aumento na tendência em se avaliar a obtenção de menores valores alvo de pressão arterial no tratamento da hipertensão nas populações em geral. Nesse contexto deve-se destacar o estudo clínico randomizado Cardio-Sis que qual o objetivo de tratamento é benéfico para hipertensos não-diabéticos.

Cardio-Sis foi um estudo aberto, multicêntrico, que incluiu 1.111 participantes, não-diabéticos, maiores de 55 anos de idade, com pressão arterial sistólica maior ou igual a 150 mmHg e um fator de risco cardiovascular adicional. Os participantes foram randomizados para dois objetivos de tratamento da pressão arterial sistólica: <140 mmHg (controle convencional) e <130 mmHg (controle estrito). O desfecho primário foi a presença de sobrecarga de ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma após dois anos de seguimento, e o desfecho secundário foi a ocorrência de eventos cardiovasculares. Na avaliação inicial, a idade média foi de 67 anos, todos os participantes eram brancos, 21% apresentavam sobrecarga de ventrículo esquerdo ao ECG e a pressão arterial média era 163/90 mmHg. Ao final do seguimento (dois anos), as médias de pressão arterial foram 135,6/78,7 mmHg e 131,9/77,4 mmHg respectivamente nos grupos de controle convencional e estrito. A presença de sobrecarga de ventrículo esquerdo ao ECG foi observada em 17% e 11,4%, respectivamente nos grupos de controle convencional e estrito (*odds ratio* 0,63; IC 95%: 0,43–0,91). O risco de eventos cardiovasculares foi significativamente menor no

grupo de controle estrito (4,8%) quando comparado ao controle convencional (9,4%; razão de risco: 0,50; IC 95%: 0,31–0,79), devendo-se a menores taxas de revascularização miocárdica e menor incidência de fibrilação atrial no grupo de controle estrito da pressão arterial. A incidência de outros eventos adversos foi similar entre os grupos. Os participantes do grupo de controle estrito receberam diuréticos mais frequentemente e o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina foi 17% maior nesse grupo em comparação com o grupo de controle convencional. Os investigadores concluíram que, para hipertensos não-diabéticos com um fator de risco adicional, o controle estrito da PAS para <130 mmHg diminuiu a probabilidade de sobrecarga de ventrículo esquerdo e de eventos cardiovasculares quando comparado ao controle convencional da PAS para <140 mmHg.

Como proceder na prática clínica?

O estudo Cardio-Sis é o segundo maior ensaio clínico randomizado para avaliar diferentes objetivos de pressão arterial sistólica em indivíduos não-diabéticos. O estudo, embora válido e bem executado, tem algumas limitações. Isso inclui a impossibilidade de generalização dos resultados para pacientes de outras etnias, uso de um desfecho primário substituto e um tempo relativamente curto de acompanhamento para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Além disso, a diferença nos desfechos cardiovasculares compostos deveu-se principalmente a diferenças em revascularização miocárdica e na incidência de fibrilação atrial. Isso, quando associado ao fato de ser um estudo aberto e reconhecido na publicação pelos investigadores, pode ter introduzido um viés nas decisões clínicas, principalmente no que concerne à revascularização miocárdica. Finalmente, o maior uso de bloqueadores do receptor da angiotensina no grupo de controle estrito pode ter tido impacto na redução da sobrecarga ventricular esquerda preexistente ou, ainda, na sua incidência, independentemente do efeito hipotensor da droga. Portanto, embora encorajadores, os resultados do estudo Cardio-Sis precisam ser confirmados por ensaios clínicos maiores e que tenham eventos cardiovasculares maiores como desfechos primários duros, antes de se recomendar alterações nas diretrizes existentes.

RESUMOS

Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 Hours in 8938 subjects from 11 populations

Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA, for the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators
Hypertension 2010; 55: 1049–1057

Os estudos já publicados relacionando a ocorrência de eventos cardiovasculares à variabilidade da pressão arterial obtida pela MAPA, além de não possuírem poder estatístico, mostram resultados inconsistentes. Os autores analisaram a ocorrência de eventos em 8.938 indivíduos (idade média: 53 anos; 46,8% mulheres) recrutados aleatoriamente de 11 populações. No início do acompanhamento, foi avaliada a variabilidade da pressão arterial pelo cálculo do desvio-padrão (DP_{dn}) e da variabilidade real média das medidas (VRM_{24}) obtidas em 24 horas de MAPA. A VRM_{24} foi obtida pelo cálculo da média dos valores absolutos das diferenças entre medidas consecutivas, considerando desta maneira, a ordem e o tempo em que as medidas de pressão arterial foram obtidas. Por seu lado, o DP_{dn} é a média dos DP do dia e da noite, corrigido pela duração desses períodos, tendo sido obtido pela fórmula $DP_{dn} = (DP_{dia} \times \text{horas incluídas na vigília}) + (DP_{noite} \times \text{horas incluídas no sono}) / (\text{horas vigília} + \text{horas sono})$. Os autores calcularam a razão de risco (HR), estratificando pela coorte e ajustando para a média da pressão arterial de 24 horas e outros fatores de risco. Em uma mediana de seguimento de 11,3 anos, ocorreram 1.242 mortes (487 de causa cardiovascular). Os totais de eventos circulatórios fatais e não-fatais observados foram:

- 1049 eventos cardiovasculares,
- 577 cardíacos,
- 421 coronarianos e
- 457 acidentes vasculares encefálicos.

Maiores VRM_{24} da pressão diastólica da MAPA predisseram significativamente ($p \leq 0,03$) a mortalidade total (HR: 1,14) e cardiovascular (HR: 1,21) e todos os eventos fatais e não-fatais combinados (HR: $\geq 1,07$), com a exceção de eventos coronarianos e cardíacos (HR $\leq 1,02$; $p \geq 0,58$). Maiores VRM_{24} da pressão sistólica da MAPA predisseram significativamente ($p \leq 0,05$) a mortalidade total (HR: 1,11) e cardiovascular (HR: 1,16) e todos os eventos fatais e não-fatais combinados (HR: $\geq$

1,07), com a exceção de eventos coronarianos e cardíacos (HR $\leq 1,03$; $p \geq 0,54$). O DP_{dn} pode prever significativamente apenas a mortalidade total e a cardiovascular. Quando se consideram os níveis médios de pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas observados na MAPA, os valores de VRM_{24} acrescentam menos de 1% na predição de evento cardiovascular. Os autores concluem que, para essa ampla coorte populacional, com suficiente poder estatístico, a variabilidade da pressão arterial, obtida por medidas intermitentes da MAPA, não contribui significativamente para a estratificação de risco cardiovascular mais do que o já obtido pelos valores médios de pressão arterial nas 24 horas.

Como proceder na prática clínica?

Do ponto de vista clínico, os achados deste estudo sugerem que, embora haja significância estatística entre a variabilidade da pressão arterial e a ocorrência de eventos, a sua aplicação na estratificação de risco é limitada.

Primeiro, o tratamento anti-hipertensivo farmacológico pode influenciar a variabilidade da pressão arterial.

Segundo, a reprodutibilidade da variabilidade da pressão arterial obtida em registros de MAPA é pequena.

Finalmente, e mais importante, o valor adicional em termos de risco absoluto observado no estudo foi modesto. Por exemplo, numa análise ajustada para outras variáveis, o aumento no risco absoluto em dez anos de um evento cardiovascular composto associado ao aumento da VRM_{24} , da mediana para o percentil 75, foi de 0,21% para a variabilidade da pressão sistólica e de 0,16% para a variabilidade diastólica.

Dessa forma, apesar de o estudo mostrar que a variabilidade da pressão arterial é um fator de risco independente, o estudo também mostra a grande importância dos valores de pressão arterial das 24 horas. Os autores destacam que, na prática clínica, as médias das pressões arteriais sistólica e diastólica permanecem como as principais variáveis da MAPA relacionadas ao risco cardiovascular. Além disso, pesquisas futuras com a utilização de registros de MAPA devem utilizar os cálculos de DP_{dn} e de VRM_{24} para a estimativa da variabilidade da pressão arterial, em detrimento à utilização do DP computado sobre as 24 horas.

ARTIGO COMENTADO

Proteção cardiovascular com telmisartana – um avanço no manejo de pacientes de alto risco

Cardiovascular protection with telmisartan – an advance in high risk patients management

Luis Henrique Wolff Gowdak

Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da FMUSP

Identificando e manuseando o paciente de alto risco cardiovascular pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina

A doença cardiovascular pode ser definida como um processo contínuo que tem início com os fatores de risco, como hipertensão, tabagismo, dislipidemias ou diabetes, determinando conjuntamente disfunção endotelial, aterosclerose e doença arterial coronária¹. Estas últimas poderão levar ao infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca progressiva, com enorme impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes e redução da expectativa de vida. Em se tratando de processo generalizado, a doença aterosclerótica poderá igualmente afetar o território cerebrovascular e o arterial periférico, e a disfunção endotelial determinar alterações da fisiologia renal caracterizadas por micro/macroalbuminúria, redução progressiva da filtração glomerular e doença renal terminal.

Atualmente, dentro do *continuum* cardiovascular, uma grande parcela de pacientes é reconhecida como de **alto risco cardiovascular** por já ter experimentado e sobrevivido a um evento vascular em qualquer território (coronariano, cerebrovascular e/ou arterial periférico) ou apresentar diabetes com lesão de órgãos-alvo ou ainda múltiplos fatores de risco cardiovascular.

Com o conhecimento de que a ativação do sistema renina-angiotensina tem papel central na morbimortalidade cardiovascular², já há quase duas décadas os moduladores do sistema têm sido explorados no tratamento de pacientes em diversas fases do *continuum* cardiovascular, desde as fases iniciais pelo controle pontual de fatores de risco, como a hipertensão arterial, ou nas fases finais após a instalação de disfunção ventricular esquerda. Assim, demonstrou-se que o uso de inibidores da enzima de conversão (IECA) em ensaios clínicos controlados e randomizados previne a ocorrência de eventos como morte cardíaca, infarto do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo³⁻⁵, em pacientes com história de doença vascular⁶ e em pacientes de alto risco cardiovascular⁷.

Dentre os inúmeros estudos conduzidos com os IECA, destacamos o estudo HOPE pela proposta de proteção cardio-

vascular em pacientes de alto risco cardiovascular. Resumidamente, o estudo HOPE envolveu 9.297 pacientes com doença cardiovascular estável (sem disfunção ventricular) ou diabetes com mais um fator de risco adicional e mostrou inequivocamente que 10 mg de ramipril reduziu, em comparação com placebo, em 22% o desfecho primário composto (morte cardiovascular, IAM não-fatal ou AVE) ou cada componente citado em 26%, 20% e 32%, respectivamente⁷.

Com o surgimento dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), não tardou para que o papel protetor dessa classe farmacológica começasse a ser igualmente explorado dentro do *continuum* cardiovascular. Dessa maneira, mostrou-se que a terapia baseada em losartana foi superior àquela baseada em atenolol na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda⁸. Em outros dois estudos conduzidos com pacientes com disfunção ventricular esquerda, documentou-se cardioproteção com o uso de candesartana⁹ e valsartana¹⁰ na redução de eventos.

No entanto, até a finalização do estudo ONTARGET, não havia dados disponíveis sobre o papel protetor dos BRA em pacientes de alto risco cardiovascular ou pacientes diabéticos com lesão de órgãos-alvo mas sem falência cardíaca, a exemplo do demonstrado pelo estudo HOPE com ramipril.

O estudo ONTARGET

O estudo ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*)¹¹ envolveu 25.620 pacientes com idade ≥ 55 anos e evidência de doença aterosclerótica em qualquer território (coronariano, arterial periférico ou cerebrovascular) ou diabetes com lesão de órgão-alvo. Os objetivos do estudo foram o de estabelecer se telmisartana seria tão eficaz quanto (i.e., não-inferior a) ramipril e se a combinação dos dois agentes seria mais eficaz do que ramipril isoladamente. Deve-se destacar o cuidado de



apenas incluir pacientes considerados IECA-tolerantes, identificados como tais após um período inicial de *run-in* de três a quatro semanas, antes da randomização.

Durante uma mediana de seguimento de 56 meses, a incidência do desfecho composto primário de morte cardiovascular, IAM, AVE ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi de 16,5% no grupo ramipril e 16,7% no grupo telmisartana ($p = 0,004$ para o limite predefinido de não-inferioridade). Adicionalmente, não houve diferença significativa entre os grupos ramipril e telmisartana na incidência de nenhum componente individual do desfecho composto ou em subgrupos pré-especificados. Do ponto de vista de tolerabilidade, o número de descontinuações permanentes de tratamento foi significativamente maior no grupo ramipril do que no grupo telmisartana.

Em resumo, os resultados do estudo ONTARGET confirmaram que telmisartana é tão eficaz quanto ramipril, considerado o “padrão ouro” para proteção cardiovascular em pacientes de alto risco cardiovascular sem disfunção ventricular, porém com melhor perfil de tolerabilidade.

Benefícios adicionais de telmisartana

• Redução sustentada (24h) da pressão arterial

Telmisartana possui uma meia-vida plasmática longa e que se traduz clinicamente por uma prolongada duração do seu efeito anti-hipertensivo¹². A eficácia de telmisartana no controle da pressão arterial durante as 24 horas foi demonstrada em diversos estudos clínicos e em metanálises.

Em pacientes com hipertensão leve a moderada, telmisartana e anlodipino causaram reduções similares da pressão arterial ao final de 12 semanas. No entanto, uma maior proporção de pacientes em uso de telmisartana alcançou controle pressórico nas 24 horas do que aqueles recebendo anlodipino¹³. Outro estudo mostrou que telmisartana (80 mg) determinou maior redução da pressão arterial (tanto sistólica quanto diastólica) durante as últimas seis horas de monitorização antes da dose seguinte, em comparação com valsartana (160 mg)¹⁴. Mais ainda, no dia seguinte após uma intencional “perda de dose”, telmisartana promoveu maior redução da pressão arterial matutina e na média de 24 horas do que valsartana¹⁵.

Recentemente, uma metanálise¹⁶ comparou a variabilidade da pressão arterial de 24 horas obtida com diferentes estratégias terapêuticas com os IECA/BRA. Comparativamente aos agentes estudados valsartana (80 mg e 160 mg), ramipril (10 mg) e losartana (50 mg), telmisartana associou-se a menor variabilidade no efeito anti-hipertensivo ao longo das 24 horas.

• Proteção renal

Reconhece-se atualmente que, à medida que diminui a taxa de filtração glomerular (TFG), aumenta a incidência de eventos cardiovasculares¹⁷. Adicionalmente, refletindo a universalização da disfunção endotelial em pacientes de alto risco, albuminúria é aceita como fator preditor de risco cardiovascular¹⁸.

Mais uma vez, a angiotensina II exerce efeitos danosos agora sobre a função renal, por diversos mecanismos¹⁹: lesão renal secundária à hipertensão arterial; vasoconstrição intrarrenal e diminuição do fluxo sanguíneo renal; lesão tubular secundária à proteinúria induzida por angiotensina e ativação de fibroblastos renais levando a estresse oxidativo, inflamação local e proliferação de células mesangiais e hipertrofia. Assim, o bloqueio do sistema renina-angiotensina deve conferir nefroproteção tanto por mecanismos hemodinâmicos quanto não-hemodinâmicos.

De fato, nos estudos IRMA-2²⁰ e RENAAL²¹ foi demonstrado que irbesartana (150 mg ou 300 mg) e losartana (50 mg a 100 mg), respectivamente, reduziram a albuminúria e a incidência de doença renal crônica estágio V, em comparação com placebo. Modelos estatísticos permitiram isolar estes efeitos nefroprotetores daqueles antecipados apenas pelo controle da pressão arterial, mostrando assim que o uso desses agentes oferece proteção cardiovascular adicional.

No estudo AMADEO²², telmisartana e losartana foram estudados em pacientes diabéticos hipertensos com nefropatia estabelecida. Como antecipado, ambos os agentes tiveram efeito benéfico sobre a função renal com redução da albuminúria; no entanto, telmisartana promoveu maior redução da proteinúria ao final do estudo (29,8%) do que losartana (21,4%; $p = 0,027$), a despeito de reduções similares da pressão arterial. Dessa forma, atribui-se esse maior efeito nefroprotetor de telmisartana, independentemente do controle pressórico, às diferenças estruturais entre as moléculas estudadas, o que pode ter influenciado no componente não-hemodinâmico de nefroproteção.

Um outro exemplo de nefroproteção diferenciada vem do próprio estudo ONTARGET. Ao final do estudo, o aumento na taxa de excreção de albumina foi maior no grupo de pacientes alocados para ramipril do que naqueles tratados com telmisartana²³.

• Efeitos metabólicos

Além da ação cardioprotetora global e nefroprotetora aludida nas seções anteriores, identificou-se homologia estrutural e funcional (ao menos parcial) com a pioglitazona²⁴, um ativador dos receptores intranucleares PPAR γ . Os receptores PPAR γ participam ativamente do metabolismo lipídico e de carboidratos e são reconhecidos alvos terapêuticos no tratamento da síndrome de resistência à



ARTIGO COMENTADO

insulina, diabetes e síndrome metabólica²⁵. Esta propriedade parece ser exclusiva de telmisartana, enquanto outros representantes da classe dos BRA já testados em suas concentrações habituais careceram desta propriedade; aparentemente, irbesartana em altas concentrações poderia ter algum efeito sobre a ativação destes receptores²⁶.

Nos ensaios *in vitro*, a ativação dos receptores PPAR γ promovida por telmisartana é cerca de 25% a 30% daquela obtida por pioglitazona, caracterizando-se assim a telmisartana como um agonista parcial dos receptores PPAR γ ²⁴. Essa característica de agonista parcial tem implicações clínicas importantes e merece ser destacada, pois promove melhora no metabolismo lipídico e glicídico, sem determinar os efeitos adversos típicos dos agonistas plenos, como acúmulo de gordura (adipogênese), ganho de peso e retenção hídrica.

As evidências clínicas suportam esta ação metabólica de telmisartana, embora sejam menos robustas do que aquelas obtidas em relação à cárdio/nefroproteção. Em um estudo de pacientes hipertensos, ao final de seis meses de uso de telmisartana, houve redução da glicemia e da trigliceridemia em relação ao início do tratamento²⁷.

Em um estudo²⁸ prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, 119 pacientes hipertensos diabéticos foram randomizados para telmisartana, eprosartana ou placebo. Após 12 meses de tratamento, apenas os pacientes do grupo telmisartana apresentaram redução significativa dos níveis de triglicérides. Em outro estudo²⁹, telmisartana *versus* losartana em pacientes com síndrome metabólica, telmisartana produziu reduções significativas dos níveis de glicose, resistência à insulina e insulinemia, enquanto losartana não promoveu tais alterações no perfil metabólico.

Finalmente, com o entendimento de que os receptores PPAR γ interferem de maneira benéfica sobre o processo de aterogênese, telmisartana, pelo bloqueio seletivo dos receptores AT₁ de angiotensina II e pela ativação parcial dos receptores PPAR γ pode não apenas inibir o desenvolvimento/progressão de aterosclerose pelas vias mediadas pela angiotensina II mas também por meio do estímulo das vias dependentes dos receptores PPAR γ .

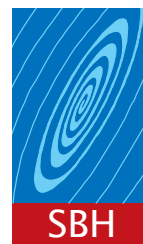
Conclusões

Os benefícios cardiovasculares, cerebrovasculares e renais da redução da pressão arterial são fundamentados por grande número de ensaios clínicos. Para tanto, o controle consistente da pressão arterial nas 24h é de capital importância associado a adequado perfil de tolerabilidade, propiciando que maior número de pacientes se mantenha aderente ao tratamento proposto. Extrapolando-se o conceito de proteção cardiovascular para pacientes de alto risco cardiovascular, representados por aqueles indivíduos que sobreviveram a um primeiro evento vascular e pelos diabéticos com lesão de órgão-alvo associada, as estratégias terapêuticas que se mostraram eficazes no manejo deste amplo espectro de pacientes deve merecer lugar de destaque dentro do arsenal terapêutico contemporâneo. Neste contexto, pelas evidências clínicas disponíveis e acumuladas até o momento, telmisartana é atualmente a única molécula dentro da classe dos BRA com reconhecida indicação pelas principais agências regulatórias (FDA, EMEA e ANVISA) para proteção cardiovascular em pacientes de alto risco cardiovascular, além, é claro, da sua indicação original como agente anti-hipertensivo. O futuro do tratamento baseado em evidências de pacientes hipertensos e/ou sob risco cardiovascular aumentado pressupõe o uso de agentes não apenas eficazes no controle da pressão arterial e com grande tolerabilidade, mas também com impacto comprovado na redução de desfechos cardiovasculares.



Referências

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–1263.
2. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(2A): 3A–9A.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 669–677.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
5. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
6. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995–1003.
9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL *et al.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362(9386): 759–766.
10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
11. Yusuf S, Teo KK, Pogue J *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
12. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs* 1998; 56: 1039–1044.
13. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, Lewanczuk R, Houde M, Pesant Y *et al.* A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit* 1998; 3(5): 295–302.
14. White WB, Lacourcière Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan *versus* valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens* 2004; 17: 347–353.
15. Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB, Davidai G, Schumacher H. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004; 9: 203–210.
16. Neutel J, Smith DH. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 58–63.
17. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
18. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D *et al.* Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112(7): 969–975.
19. Long DA, Price KL, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. How does angiotensin II cause renal injury? *Hypertension* 2004; 43: 722–723.
20. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861–869.
22. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74: 364–369.
23. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
24. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M *et al.* Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43(5): 993–1002.
25. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 3J–9J.
26. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–2057.
27. Michel MC, Böhner H, Köster J, Schäfers R, Heemann U. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension: an open-label observational study. *Drug Saf* 2004; 27: 335–344.
28. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27: 457–464.
29. Vitale C, Mercuro G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M *et al.* Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 6.



SBH em Foco

XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão tem destaque na mídia

O principal evento da Sociedade teve ampla cobertura, além dos temas habituais, como cuidado com a ingestão do sal e estudos.

O XVIII Congresso Brasileiro de Hipertensão foi uma ótima oportunidade para abordar o tema hipertensão na mídia, explorando o evento e os temas discutidos nele.

Frequente nos veículos de comunicação, a **Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH)** teve um artigo assinado pelo presidente **Dr. Fernando Nobre** publicado no Jornal da Tarde. Além disso, tem aumentado a presença da entidade como referência em matérias sobre consumo de sal e cuidados específicos no tratamento da doença. Além disso, a divulgação do estudo *Controlar Brasil*, que teve o apoio da SBH, também ajudou a posicionar a entidade como fonte de informação. Veja a seguir:



Artigo publicado no
Jornal Gazeta do Povo,
de Curitiba, PR, em
4 de agosto de 2010.



A OPINIÃO DE Fernando Nobre

PRESIDENTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO

O controle da hipertensão

Há poucos dias foi realizado o 18.º Congresso Brasileiro de Hipertensão, evento que reuniu mais de mil pessoas interessadas em discutir o assunto. No entanto, o Brasil não tem muito a comemorar. O Ministério da Saúde divulgou recentemente que a proporção de brasileiros com hipertensão subiu de 21,5%, em 2006, para 24,4%, no ano passado.

Outro estudo, ainda inédito, conduzido entre fevereiro e junho de 2008, avaliou 2.810 indivíduos em tratamento da hipertensão arterial (HA) para verificar o controle da doença. O trabalho "Controlar Brasil" contou com a participação de mais de 300 médicos de todo o País e está para ser publicado nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

Na análise, independentemente da condição em que se enquadravam os indivíduos, 53,3% deles apresentavam-se com pressão arterial (PA) maior do que 140 x 90 mmHg, valor considerado inadequado. Para pacientes de alto risco, o controle da doença não passa dos 35%. Isso mostra um cenário ainda mais grave, pois os indivíduos de maior risco e que necessitam de controle mais intenso eram os que menos apresentavam a PA controlada.

A HA é uma das doenças responsáveis pela alta taxa de morbidade e mortalidade decorrente das doenças cardiovasculares. Estudos têm demonstrado, entretanto, que os benefícios decorrentes do tratamento da HA são maiores quando o controle é mais rigoroso. Entretanto, apesar de várias evidências tanto demonstrando os riscos da HA quanto os benefícios advindos de seu tratamento, ainda é pequeno o número de pa-

cientes que se tratam corretamente para controlar as suas PAs.

Talvez o maior desafio a ser vencido seja o de entender o por que conseguimos controlar tão pouco a doença. Acredita-se que seja pelas características multifatoriais envolvidas no tratamento, mas também as questões relacionadas ao médico e ao paciente. Por ser uma inimiga silenciosa, ela permite que o paciente se esqueça da doença. Também devemos considerar a baixa adesão às prescrições médicas, o custo dos medicamentos, crenças sobre o tratamento e a própria doença, baixa frequência às consultas, efeitos adversos, além de outras.

O Ministério da Saúde divulgou recentemente que a proporção de brasileiros com hipertensão subiu de 21,5%, em 2006, para 24,4%, no ano passado

É com o objetivo de alertar a população para o cuidado com a pressão alta que a Sociedade Brasileira de Hipertensão promove uma série de atividades e campanhas sobre a importância da medição da pressão arterial e a manutenção do tratamento.

Seguir o tratamento indicado pelo médico, ter uma dieta balanceada, comer menos gordura, ingerir menos sal, fazer exercícios físicos, não beber e não fumar são escolhas que fazemos diariamente em nossas vidas e que podem trazer enormes benefícios para nossa saúde e qualidade de vida. ■

Artigo assinado pelo Dr. Fernando Nobre, no *Jornal da Tarde*, de São Paulo, SP, em 14 de agosto de 2010.

Jornal da Vida POR MARIA ALICE RANGEL VILA



Hipertensos na corda bamba

A Sociedade Brasileira de Hipertensão realizou o estudo Hipertensão Brasil para avaliar as características da doença no país. O resultado é alarmante. Apenas 45,5% dos pacientes brasileiros sob tratamento têm a pressão arterial controlada. Nos Estados Unidos, esse número sobe para 58%. Os casos mais graves, daqueles pacientes com a pressão mais alta, foram os que apresentaram pior resultado: apenas 35% deles tinham sucesso no controle da hipertensão. Para tentar reverter essa realidade, a Sociedade Brasileira de Hipertensão está fazendo uma campanha para alertar as pessoas sobre a doença e conscientizá-las sobre a importância da manutenção do tratamento.



Perigo na ponta do pincel
Por mais que dê a maior dor no coração, insistir mais demais não faz

Diário da Manhã

CIDADES

GOIÂNIA, SÁBADO, 7 DE AGOSTO DE 2010 3

Evento traz novo método para tratar a hipertensão

Resultado de experimentos poderá ser usado em prevenção e diagnóstico

Wanda Oliveira

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA



Presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão, Fernando Nobre

de atendimento ao paciente. "Isso é uma maneira de fazer uma intervenção entre a pesquisa e a prática clínica", diz Fernando Nobre, presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão. O estudo de pesquisa, chamado de "Controlar Brasil", foi realizado em 2008, com a participação de mais de 300 médicos de todo o País e está para ser publicado nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

Segundo ele, a MT significa "medicina translacional", ou seja, a aplicação da pesquisa científica na prática clínica.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Uma das vantagens da MT é a possibilidade de avaliar a eficácia de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Outra vantagem é a possibilidade de avaliar a segurança de novos medicamentos antes de serem aprovados para uso em larga escala.

Apesar de ainda não ter sido aprovada a MT no Brasil, ela já está sendo utilizada em pesquisas de laboratório e em estudos clínicos em outros países.

Carlos Nejar

O louco comum e o varrido

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂNIA

GOIÂN



Expediente e Normas de Publicação

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial: BestPoint Editora

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 –
Conjunto 5 – 05690-050 – São Paulo – SP.
Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2837.
E-mail: bg@uol.com.br.

Médico / Jornalista Responsável

Benemar Guimarães – CRMSP 11243 / MTb 8668.

Assessoria Editorial: Marco Barbato.

Revisão: Márcio Barbosa.

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

Revista HIPERTENSÃO

Órgão de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Hipertensão.
Publicação trimestral. ISSN 1809-4260.



NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista Hipertensão é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH).

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

Formatação dos artigos

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

Para orientar o autor quanto ao tamanho do texto diagramado, é importante lembrar que, seguidas as orientações acima, três páginas completas de texto em word correspondem a uma página completa de texto da revista diagramada (cerca de 5.900 caracteres – incluindo os espaços).

Estrutura dos artigos

Os artigos devem ser enviados da seguinte forma:

Na primeira página

Devem constar título completo do artigo (em português e inglês) e nome completo dos autores e suas afiliações institucionais.

Na segunda página

Deve constar o resumo em português (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços).

Na terceira página

Deve constar o *abstract* em inglês (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços).

A partir da quarta página

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

Caso haja digitação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (ex.: 15,19,23,27).

Tabelas

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

Figuras e imagens

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

Referências bibliográficas

As referências devem ser numeradas sucessivamente segundo a ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Identificar seguindo as normas dos "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (estilo Vancouver). Os títulos de periódicos devem ser abreviados como no Index Medicus, cuja lista de abreviaturas pode ser obtida na publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", que está disponível no endereço www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lisou.html. É de responsabilidade dos autores a exatidão das referências bibliográficas.

Exemplos

Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers, 1996.

Capítulo de livro

Davidson JM. The psychobiology of sexual experience. In: Davidson JM, Davidson RJ, editors. The psychobiology of consciousness. New York: Plenum Press, 1980. p. 271–332.

Revista (artigos de periódicos)

Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. Am J Kidney Dis 2009; 53: 332–345.

Caso o artigo tenha vários autores, citar no máximo seis, seguidos da expressão *et al.*

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358(18): 1887–1898.

In press ou no prelo

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selections in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci USA. In press 2002.

Dissertação (Mestrado) / Tese (Doutorado)

Goulart FC. Efeitos da administração pré-natal de um antagonista GABA A: avaliação comportamental, bioquímica e morfológica da prole de ratos [dissertação]. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 1999.

Nery JAC. Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica [tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense, 1995. 129 p.

Revista em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 ecrans]. Disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Portal da internet

Saude.gov.br [página da internet]. Prevalência da hanseníase no Brasil, macrorregiões e estados, 1985–2003 [acesso 22 Feb 2005]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansen_prevalencia.pdf.

Cardizem[®]

cloridrato de diltiazem

Ação eficaz no tratamento da cardiopatia isquêmica, melhorando a angina¹

- Reduz o número de crises de angina^{1,2}
- Reduz a demanda de O₂ pelo miocárdio^{1,3}
- Controla a hipertensão arterial leve a moderada¹

Contraindicações: Síndrome do nó sinusal. Exceto em pacientes com marcapasso.

Interações Medicamentosas: Betabloqueadores e digitálicos podem aumentar os efeitos retardadores da condução AV.

BULA RESUMIDA - **CARDIZEM compr. de 30** (1.0367.0062.018-0 / 1.0367.0062.021-0) e **60 mg** (1.0367.0062.019-9 / 1.0367.0062.022-9) - Cloridrato de diltiazem - Uso adulto - **Indicações:** Angina do peito vasoespástica; angina do peito crônica, estável e de esforço; estados anginosos pós infarto do miocárdio; coronariopatias isquêmicas com taquicardia; hipertensão arterial. **Dosagem e Administração:** Recomenda-se iniciar o tratamento com 30 mg quatro vezes ao dia. O aumento da dose deve ser gradual (a cada 1 ou 2 dias) até atingir dose clinicamente satisfatória, que oscila, em média, de 180 a 240 mg ao dia. **Contraindicações:** Síndrome do nó sinusal; bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus, exceto nos casos de marcapasso ventricular funcionantes; hipotensão arterial; bradicardia acentuada. **Precauções:** Cautela na insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática ou renal. Pode ocorrer, ocasionalmente, hipotensão arterial sintomática dependente da dose. Raramente pode haver aumento reversível de enzimas hepáticas. Cautela com indivíduos idosos (meia-vida pode estar aumentada). **Interações Medicamentosas:** Compatível com nitroglicerina sublingual no tratamento de crises anginosas agudas e com nitratos para fins profiláticos. Betabloqueadores e digitálicos podem acentuar efeitos retardadores da condução AV. Ao usar anti-hipertensivos, ter em conta a ação anti-hipertensiva do diltiazem e possível soma de efeitos. Diltiazem pode aumentar a concentração sérica de digoxina utilizada concomitantemente. **Gravidez e Lactação:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. **Reações Adversas:** Edema (2,4%), cefaléia (2,1%), náusea (1,9%), tonturas (1,5%), exantemas (1,3%), astenia (1,2%), bloqueio AV (1,1%). **Reações raras:** sonolência, insônia e distúrbios gastrointestinais. Se persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Referências Bibliográficas: 1) Markhan A, Brodgen RN. Diltiazem: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Olders Patients. *Drugs & Aging* 1993; 3(4):363-390. 2) Subramanian VB, Khurmi NS, Bowles MJ, O'Hara M, Raftery EB. Objective evaluation of three dose levels of diltiazem in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(4):1144-1153. 3) Buckley MM-T, Grant SM, Goa KL, McTavish D, Sorkin EM. Diltiazem: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39(5):757-806.



**MICARDIS REDUZ
MORTE CV, IAM E AVC.²**
Óbito por causas cardiovasculares,
infarto do miocárdio e AVC.²



Micardis®
p=0,048

13%

POTÊNCIA E EFICÁCIA
ANTI-HIPERTENSIVA³



PROTEÇÃO
CARDIOVASCULAR¹-³



PROTEÇÃO RENAL⁴-⁵



BENEFÍCIO
METABÓLICO⁶-⁸

Contraindicação: hipersensibilidade à telmisartana ou aos excipientes da fórmula. Interação Medicamentosa: MICARDIS pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos.

MICARDIS® (TELMISARTANA) – uso adulto. Apresentações: caixas com 14 ou 28 comprimidos de 40 ou 80mg. Indicações: hipertensão arterial. Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos com alto risco de doença cardiovascular. Contraindicações: 2º e 3º trimestres de gravidez, amamentação, distúrbios obstrutivos biliares, disfunção hepática grave e incompatibilidade hereditária ou hipersensibilidade à telmisartana ou seus excipientes. Reações adversas: infecções do trato urinário e respiratório, sepsis, ansiedade, reação anafilática, hipersensibilidade, distúrbios visuais, vertigem, dor abdominal, diarreia, boca seca, dispepsia, flatulência, desconforto estomacal, vômitos, angioedema, eczema, hiperidrose, eritema, prurido, urticária, erupção, rash, artralgia, dor nas costas, espasmos ou dores musculares e nos tendões, disfunção renal, dor no peito, mal-estar, astenia, diminuição da hemoglobina, aumento de ácido úrico, creatinina, enzimas hepáticas e creatinina fosfoquinase. Precauções: gravidez, hipertensão renovascular, disfunção renal e transplante renal, desidratação, duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, outras condições de estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aldosteronismo primário, estenose valvar aórtica ou mitral e cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva, hipercalcemia, distúrbios hepatobiliares, intolerância hereditária à frutose. Ao dirigir ou operar máquinas, pode ocasionalmente ocorrer tontura ou sonolência. Interações: anti-hipertensivos, digoxina, ramipril, lítio, antagonistas dos receptores da angiotensina II, AINEs. Posologia: 40mg uma vez ao dia, podendo variar de 20 a 80mg, com ou sem alimento. Insuficiência hepática leve a moderada: máximo 40 mg/dia. Insuficiência renal e idosos: não há necessidade de ajuste de dose. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS 1.0367.0110. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

1 Neutel JM. Choosing among andom-angiotensin system blockers for the management of hypertension: from pharmacology to clinical e... Curr Med Res Opin 2010; 26 (1):213-222. 2 Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet. Published Online August 31, 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8 Lancet 2008; 372 (9644):1174-1183. 3 Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourciere Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol 2007; 6:28. 4 Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. Acta Diabetol 2005; 42:S42-S49. 5 Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S, AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Kidney International. advance online publication, 21 May 2008; doi:10.1038/s41.204 Kidney Int 2008. 6 Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006; 7 (4):243-246. 7 Nagel JM, Tietz AB, Goebel B, Parhofer KG. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. Metabolism 2006; 55:1149-1154. 8 Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. Metabolism 2006; 55:1159-1164.

Documentação científica e informações adicionais para prescrição à disposição da classe médica por meio de nossos representantes, do SAC 08007016633 e da Caixa Postal 2987 - CEP 04794-000 - São Paulo - SP - Brasil
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA

Av. das Nações Unidas, 14.171 - 18º andar - Santo Amaro - São Paulo/SP - CEP 04794-000 - Caixa Postal 2987
Telefone +55 (11) 4949-4700 - Telefax +55 (11) 4949-4601 - www.boehringer-ingelheim.com.br

Material de uso destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.
504810 - Outubro/2010

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800-7016633
CAIXA POSTAL 2987
CEP 04794-000 - SÃO PAULO - SP

 **Boehringer
Ingelheim**