ISSN 1519-7522

# Revista Brasileira de HIPERTENSÃO

## Brazilian Journal of Hypertension

VOLUME 11, NÚMERO 2, ABRIL/JUNHO DE 2004


**CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL**

Genetics of Human Essential Hypertension – Review

**ARTIGOS ORIGINAIS**

Sal e hipertensão arterial

Terapia nutricional nas alterações metabólicas associadas à hipertensão arterial (diabetes melito, dislipidemias, hiperuricemia)

Implementando modificações no estilo de vida

Gastronomia na promoção da saúde dos pacientes hipertensos

Potássio, cálcio, magnésio e hipertensão arterial

Álcool, hipertensão arterial e doença cardiovascular

**COMUNICAÇÕES BREVES**

Benefícios da atividade física na hipertensão arterial e orientações práticas

Tratamento da dislipidemia em pacientes hipertensos

**CURSOS**

**Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial**

Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção

**Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial**

Resistência à insulina, diabetes e hipertensão – Bases fisiopatológicas

Resistência à insulina, diabetes e hipertensão – O uso de drogas na prática clínica

**LITERATURA ATUAL**

Psychosocial Factors and Risk of Hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study

Antihypertensive Treatment based on Blood Pressure Measurement at Home or in the Physician's Office: a Randomized Controlled Trial

Effects of Different Blood-pressure-lowering Treatments on Major Cardiovascular Events: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomised Trials

**CASO CLÍNICO**

Emergências hipertensivas: Ainda temos o que aprender?

**AGENDA 2004**


Indexada na base de dados LILACS

DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

ISSN 1519-7522

# Revista Brasileira de HIPERTENSÃO

## Brazilian Journal of Hypertension

### PUBLICAÇÕES DE 2004

Número 1 – Janeiro / Março
**Estudos que mudaram paradigmas na Hipertensão**
Evandro Tinoco Mesquita

Número 2 – Abril / Junho
**Nutrição e Hipertensão Arterial**
Paulo César Veiga Jardim e Estelamaris Tronco Monego

Número 3 – Julho / Setembro
**Rigidez Arterial**
Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Número 4 – Outubro / Dezembro
**Hipertensão Refratária**
Fernando Antônio de Almeida

### PUBLICAÇÕES DE 2003

Número 1 – Janeiro / Março
**Imagens em Hipertensão Arterial**
Benedito Carlos Maciel

Número 2 – Abril / Junho
**Exercício e Hipertensão**
Carlos E. Negrão

Número 3 – Julho / Setembro
**MRPA**
Marco Antonio Mota Gomes

Número 4 – Outubro / Dezembro
**Associação Fixa de Drogas**
Andréa A. Brandão

**EXPEDIENTE**

**Editor**
Ferrnando Nobre

**Editores-Assistentes**
Álvaro Avezum
Andréa Araújo Brandão
Celso Amodeo
Flávio D. Fuchs
Marcelo Correia
Nereida Kilza da Costa Lima
Robson A. S. Santos

**Editores Convidados**
Paulo César Veiga Jardim
Estelamaris Tronco Monego

**Secretária Executiva**
Aparecida Luiza Rufato

**Conselho Editorial**

Álvaro Avezum (SP)
Antônio Carlos P. Barreto (SP)
Antônio Carlos P. Chagas (SP)
Antônio S. Sbissa (SC)
Armênio C. Guimarães (BA)
Ayrton Pires Brandão (RJ)
Carlos Alberto Machado (SP)
Celso Amodeo (SP)
Celso Ferreira (SP)
Dalton Vassalo (ES)
Dante M.A. Giorgi (SP)
Décio Mion Júnior (SP)
Edgard P. Melo (PE)
Eduardo B. Coelho (SP)
Eduardo M. Krieger (SP)
Eliudem G. Lima (ES)
Emílio A. Francischetti (RJ)
Flávio D. Fuchs (RS)
Gilson Soares Feitosa (BA)
Hélio B. Silva (SP)
Hélio C. Salgado (SP)
Hilton Chaves Jr. (PE)
Ínes Lessa (BA)
Joel Heimann (SP)
Jorge Pinto Ribeiro (RS)
José Antonio F. Ramirez (SP)
José Eduardo Krieger (SP)
José Gastão R. Carvalho (PR)
José Márcio Ribeiro (MG)
Maurício Wajngarten (SP)
Marcus V.B. Malachias (MG)
Michel Batlouni (SP)
Odair Marson (SP)
Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)
Paulo César B. Veiga Jardim (GO)
Paulo Toscano (PA)
Rafael Leite Luna (RJ)
Robson A. S. Santos (MG)
Rogério Baumgratz de Paula (MG)
Wille Oigman (RJ)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### *Diretoria* (Biênio 2004/2005)

| | |
|---|---|
| *Presidente* | Antônio Felipe Simão |
| *Presidente-Futuro* | José Péricles Esteves |
| *Presidente-Passado* | Juarez Ortiz |
| *Vice-Presidente* | Dário Celestino Sobral Filho |
| *Diretor Administrativo* | José Geraldo de Castro Amino |
| *Diretor de Relações Governamentais* | Oscar Francisco Sanchez Osella |
| *Diretor Financeiro* | César Cardoso de Oliveira |
| *Diretor de Comunicação* | Carlos Eduardo Suaide Silva |
| *Diretor de Qualidade Assistencial* | Fábio Sândoli de Brito |
| *Diretor Científico* | Dikran Armaganijan |
| *Diretor Executivo da SBC/FUNCOR* | Raimundo Marques Nascimento Neto |
| *Diretor de Relações com Estaduais e Regionais* | José Benedito Buhatem |
| *Coordenador de Normatizações e Diretrizes* | Jorge Ilha Guimarães |
| *Coordenador dos Departamentos* | Jadelson Pinheiro de Andrade |

## Conselho Fiscal

| | |
|---|---|
| *Membros Efetivos* | Aristóteles Comte de Alencar Filho |
| | João David de Souza Neto |
| | Paulo Ernesto Leães |
| *Membros Suplentes* | Mauricio Batista Nunes |
| | Renato Abdala Karam Kalil |
| | Ricardo Quental Coutinho |

## DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

### *Diretoria (Biênio 2004/2005)*

| | |
|---|---|
| Presidente | Marco Antônio Mota Gomes |
| Vice-Presidente | Andrea Araujo Brandão |
| Secretário | Oswaldo Passarelli Junior |
| Tesoureiro | Marcio Kalil |

**SEGMENTO FARMA** – Rua Cunha Gago, 412, 2º andar, cj. 21, Pinheiros – 05421-001 – São Paulo, SP. Fone/fax: 11 3039-5669. www.segmentofarma.com.br – e-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br Diretor geral: Idelcio D. Patricio Diretor executivo: Jorge Rangel Diretor editorial: Maurício Domingues Coordenadora editorial: Angela Helena Viel Assistente editorial: Tatiana Daré Diagramação: Miguel Luis Escamez Simon Revisão: Maria Grazia Ficher e Michel Kahan Apt Produção gráfica: Francisco Eugênio Fuentes e Fabio Rangel Gerentes de negócios: Aldo Vianna de Lima, Luciene Cervantes, Mauricio Luciano, Renato Almeida, Valéria Santos Silva Cód. da publicação: 0355.07.04

Revista Brasileira de
# HIPERTENSÃO
Brazilian Journal of Hypertension

85 **CARTA DO EDITOR**

87 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

**CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL**

88 Genetics of Human Essential Hypertension – Review
*Faina Schwartz, Haralambos Gavras*

94 **EDITORIAL**
*Paulo César B. Veiga Jardim, Estelamaris Tronco Monego*

**ARTIGOS ORIGINAIS**

95 Sal e hipertensão arterial
*Miyoko Nakasato*

98 Terapia nutricional nas alterações metabólicas associadas à hipertensão arterial (diabetes melito, dislipidemias, hiperuricemia)
*Carla Barbosa Nonino-Borges, José Ernesto Dos-Santos*

102 Implementando modificações no estilo de vida
*Raul von der Heyde, Maria Emilia Daudt von der Heyde*

105 Gastronomia na promoção da saúde dos pacientes hipertensos
*Estelamaris Tronco Monego, Cinthya Maggi*

109 Potássio, cálcio, magnésio e hipertensão arterial
*Paulo César B. Veiga Jardim, Estelamaris Tronco Monego, Márcia Armentano Clark Reis*

112 Álcool, hipertensão arterial e doença cardiovascular
*Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza, Geraldo Francisco do Amaral*

**COMUNICAÇÕES BREVES**
*Andréa Araújo Brandão*

115 Benefícios da atividade física na hipertensão arterial e orientações práticas
*Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza*

117 Tratamento da dislipidemia em pacientes hipertensos
*Otávio Rizzi Coelho Filho, Otávio Rizzi Coelho*

**CURSOS**

**Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial**
*Álvaro Avezum*

119 Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção
*Otávio Berwanger, Álvaro Avezum*

**Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial**
*Nereida Kilza da Costa Lima e Robson A. S. Santos*

124 Resistência à insulina, diabetes e hipertensão – Bases fisiopatológicas
*Henrique Gottardello Zecchin, José Barreto Campello Carvalheira, Mário José Abdalla Saad*

128 Resistência à insulina, diabetes e hipertensão – O uso de drogas na prática clínica
*Leonor M. F. B. Gouveia, Maria Cristina Foss-Freitas, Milton C. Foss*

**LITERATURA ATUAL**
*Flávio Danni Fuchs*

130 Psychosocial Factors and Risk of Hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study
*Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglus ML, Ferguson TF, Kiefe CI*
*Comentários: Felipe Sparrenberger, Ricardo Zaslavsky, Flávio Danni Fuchs*

131 Antihypertensive Treatment based on Blood Pressure Measurement at Home or in the Physician's Office: a Randomized Controlled Trial
*Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET*
*Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva, Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs*

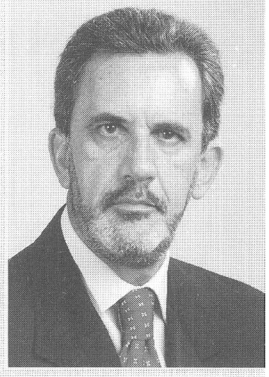
133 Effects of Different Blood-pressure-lowering Treatments on Major Cardiovascular Events: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomised Trials
*Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S*
*Comentários: Flávio Danni Fuchs*

**CASO CLÍNICO**

134 Emergências hipertensivas: Ainda temos o que aprender?
*Florangel Martinez Blanco, Luciana Cristina de Abreu Durante, Luciano Martins de Holanda, Marcelo Gottshald Ferreira, Paulo Marcio Sousa Nunes, Denise Paula Rosa, Flávia Maria Carlucci Schimmelpfeng, Iracema Ioco Kibuchi Umeda, Luciana Maria de Oliveira Bueno, Leonildo de Araújo Correia, Márcio Gonçalves de Sousa, Oswaldo Passarelli Jr., Flávio A. O. Borelli, Celso Amodeo*

138 **AGENDA 2004**

139 **CRITÉRIOS EDITORIAIS**



Há muitos anos que se estabeleceu a mudança do padrão epidemiológico em países em desenvolvimento, como o Brasil.

Na década de 1930, a principal causa de mortalidade era, de longe, representada pelas doenças infectocontagiosas. Igualmente, nessa época, a população brasileira era equilibradamente dividida entre a zona rural e a urbana.

Malária, tuberculose e varíola, por exemplo, foram doenças de alta prevalência e responsáveis por significativas taxas de mortalidade há algumas décadas.

Entretanto, as doenças cardiovasculares (DCV) representam, atualmente, a principal causa de mortalidade no Brasil, podendo ser responsabilizadas por um número não inferior a 300 mil mortes por ano, equivalente a aproximadamente 30% de taxa de mortalidade, segundo dados recentes de organismos oficiais.

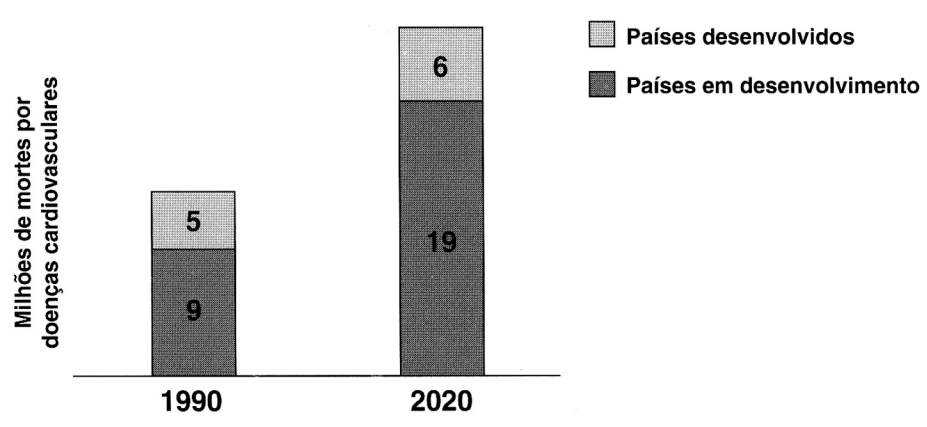
O número de mortes por DCV nos países em desenvolvimento, de 9 milhões de pessoas em 1990, pode ser estimado em 19 milhões em 2020, enquanto a mortalidade em números absolutos nesses mesmos momentos, para os países desenvolvidos, passará de cinco para seis milhões (Figura).

Esses dados foram veiculados recentemente em artigo da importante revista *New England Journal of Medicine* (NEJM June 10, 2004; 350; 24:2438-40) e dão a exata dimensão da gravidade da questão.

Razões diversas devem ser consideradas para essas mudanças e suas projeções para um futuro muito próximo.

Particularmente, as mudanças de estilo de vida, com maiores e crescentes prevalências de: obesidade, sedentarismo, vício de fumar, diabetes melito e hipertensão arterial, dentre outros, na população, são as diretas responsáveis por essas modificações contundentes de causas de mortalidade nos países emergentes, como o Brasil.

Em alguns países, com características socioeconômicas e culturais semelhantes às nossas, a ocorrência de acidente vascular encefálico terá taxas de três a oito vezes maiores que em países desenvolvidos, como a Inglaterra, na década de 2020.




**Mortes por doenças cardiovasculares no mundo em 1990 e estimativa para 2020**

(*N Engl J Med* 2004; 24:2438-40)

Ainda mais perversos são os números que contabilizarão as taxas de mortalidade por DCV em países em desenvolvimento, onde se pode observar que, das 24 milhões de mortes esperadas, para dentro de aproximadamente duas décadas, 9,3 milhões delas ocorrerão em pessoas entre 30 e 69 anos de idade.

Pela gravidade das constatações apresentadas, há que se promover, urgentemente, intervenções no sentido de minimizar o impacto já estabelecido e o previsto para os próximos anos.

Ações determinadas por políticas governamentais, programas implementados por sociedades médicas e educação por meio dos veículos de divulgação científicos e leigos são necessários imediatamente.

Muitas dessas ações são relativamente simples e, com relação ao custo *versus* benefício, altamente justificadas. O uso, por exemplo, de ácido acetilsalicílico no cuidado primário de pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio pode representar milhões de vidas salvas a custo nominal extremamente baixo.

O controle da pressão arterial amplo e adequado poderá reduzir em, no mínimo, 40% a mortalidade por acidente vascular encefálico e algo em torno de 15% por doença arterial coronariana.

O panorama é dramático.

Dramáticas deverão ser as intervenções para os benefícios esperados.

A tarefa é de todos, incluindo, obviamente, nós mesmos.

**Fernando Nobre**
*Editor*

# Do que já podemos falar

Na primeira mensagem de nossa gestão, falamos de planos e projetos. Agora, com seis meses de administração, já podemos falar de fatos acontecidos. O projeto de modernização de nossa página na Internet, sob a coordenação de nosso colega Paulo Toscano (PA), está evoluindo a passos largos. Podemos comemorar as seguintes novidades:

a) Esquina cultural: espaço no qual os colegas que, além das atividades ligadas à medicina também possuem atividades de ordem cultural, podem colocar as suas produções, socializando-as com os freqüentadores dessa seção;
b) Boletim *on-line*: local em que as notícias das atividades relacionadas ao DHA são expostas para uma leitura rápida, facilitando aos nossos sócios um acompanhamento mais de perto sobre tudo que está acontecendo nessa área;
c) Casos clínicos: sob o comando do colega Flávio Borelli (SP), já está em funcionamento esta seção tão esperada por todos. O caso clínico do mês está sendo apresentado de forma interativa, permitindo aos colegas que acessarem nossa página discutí-lo, fazer questionamentos e sugerir condutas;
d) Bateu – Levou: também em funcionamento esta dinâmica sessão, sob a responsabilidade dos colegas Miranda e Vilela (SP), que não deixam nenhuma pergunta sem resposta. Agora, o nosso fórum de discussão está sendo atualizado diariamente;
e) A MAPA do mês: sob a coordenação da colega Cristina Atiê (SP), está sendo oferecida mensalmente para discussão e comentários dos interessados por essa metodologia;
f) Ponto de vista: inaugurada pelo colega Flávio Fuchs (RS), essa modalidade de apresentação tratará sempre de assuntos controversos. Daremos oportunidade aos colegas leitores que desejarem contestar as opiniões emitidas.

Também já estamos disponibilizando eletronicamente todos os números de nossa Revista Brasileira de Hipertensão, que será sempre atualizada de acordo com a distribuição de novos exemplares.

Aproveitamos para anunciar que nos dias 22 e 23 de outubro de 2004 será realizado o I Simpósio Nacional de Hipertensão Arterial do SBC-DHA. Acontecerá na cidade de Recife, e a presidência do evento será do colega Hilton Chaves (PE). O tema será: A ciência aplicada à clínica.

**Marco Antônio Mota Gomes**
Presidente do SBC-DHA (gestão 2004 – 2005)

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 88-93, 2004.

# Genetics of Human Essential Hypertension – Review

*Faina Schwartz, Ph.D.[1], Haralambos Gavras, M.D.*[2]*

**ABSTRACT**

Essential hypertension is a common multifactorial disorder, resulting from a combined effect of the predisposing genetic and environmental risk factors. This review summarizes the collective efforts of epidemiologists, clinicians and molecular geneticists to unravel the genetic complexity of hypertension. The multifaceted approach to modern hypertension research that combines the tools of contemporary genetics and molecular biology, such as genome-wide analysis of genes and transcripts, with classical whole-animal physiological models of disease and the wealth of clinical observations, is discussed.

**KEY WORDS**

Essential hypertension, multifactorial disease, polygenic inheritance, genetic heterogeneity, hypertension susceptibility genes.

## INTRODUCTION

Essential hypertension, or elevated arterial blood pressure without a clear identifiable cause, is a common, highly heterogeneous and complex disorder, resulting from a combined effect of the disease predisposing alleles and the environment. Although significant genetic component in hypertension has been repeatedly demonstrated, the magnitude of its effect, the mode of inheritance, and the number and nature of the underlying genes remain to be elucidated.

## NATURE OR NURTURE?

The relative contributions of genes and environment to blood pressure variation have been addressed in the early epidemiologic studies using various paradigms, such as twin, adoption, and pedigree-based designs. Twin studies in children (Havlik *et al.* 1979b), young adults (Hunt *et al.* 1989; Carmelli *et al.* 1994a; Busjahn *et al.* 1996; Jedrusik *et al.* 2003), and older individuals (Borhani *et al.* 1976; Colletto *et al.* 1993; Carmelli *et al.* 1994b; Brandon *et al.* 2003) revealed excess of concordance among monozygotic twins as compared to dizygotic twins, indicating considerable genetic component. The adoptive studies found significant correlation of blood pressure levels between parents and their natural offspring but not adoptive children (Biron *et al.* 1976; Annest *et al.* 1979), suggesting the effect of the shared genes rather than the shared environment. Similarly, pedigree studies demonstrated correlation between blood pressure levels of parents and offspring (Borhani *et al.* 1969; Zinner *et al.* 1971; Gerson and Fodor 1975; Bengtsson *et al.* 1979; Havlik *et al.* 1979a; Higgins *et al.* 1980a; Higgins *et al.* 1980b; Longini *et al.* 1984; Zinner *et al.* 1985; Brandao *et al.* 1992; Brandon *et al.* 2003) but not between spouses (Borhani *et al.* 1969; Bengtsson *et al.* 1979; Higgins *et al.* 1980a). However, both genetic and shared household effects were noted in some families (Miall and Oldham 1955; Longini *et al.* 1984) and adoption/twin (Hong *et al.* 1994) studies. Presently, it is widely accepted that common hypertension is multifactorial and is based on the interaction of the predisposing intrinsic factors, accounting for approximately 30% of the population variability (Ward 1995), and environmental risk factors that include socioeconomic aspects, diet, life style, and the level of physical activity (Ward 1995). The consensus on the relative contributions of nature and nurture has not been reached, however, as the heritability estimates vary in different studies from 14% to 82% for systolic, and from 8% to 64% for diastolic blood pressure, depending on a particular population studied, the age of individuals, the ascertainment protocol, and the study design (Livshits *et al.* 1999). Moreover, a recent study of healthy

Department of Medicine, [1]Genetics Program and [2]Hypertension Section, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA.
*To whom correspondence should be addressed: Haralambos Gavras, M.D., Department of Medicine, Hypertension Section, Boston University School of Medicine, 700 Albany St., W508, Boston, MA 02118 Tel. (617) 638-4025 FAX (617) 638-4027 Email: hgavras@bu.edu

monozygotic and same-sex dizygotic twin pairs reported higher estimates of genetic effects for daytime than night-time ambulatory values, and higher for ambulatory 24-hour systolic than office systolic blood pressure measurements, with the reverse true for diastolic blood pressure (Jedrusik *et al.* 2003).

## THE POLYGENE PARADIGM OF INHERITANCE

The genetic model of essential hypertension has been a subject of considerable controversy (Platt 1963; Pickering 1978; Kurtz and Spence 1993). Unlike the bi-modal distribution characteristic of single-gene traits, blood pressure has a unimodal distribution, with arbitrarily designated threshold values separating "normal" from "abnormal" (Pickering 1978). Hypertension represents the higher end of the blood pressure distribution, and is thus viewed on a continuum, rather than as a separate disease category (Pickering 1995), suggesting the involvement of multiple genes. Although several rare Mendelian forms of autosomal dominant and autosomal recessive hypertension and hypotension have been characterized (Lifton *et al.* 2001), family based statistical analysis of common hypertension have rejected both a monogenic dominant and a recessive model of inheritance (Karnolski 1997), and the general consensus is that essential hypertension is polygenic. In addition, maternal effect has been noted in some early studies, as a significant mother-offspring correlation in blood pressure levels and little or no father-offspring correlation has been observed (Borhani *et al.* 1969; Gerson and Fodor 1975; Bengtsson *et al.* 1979; Havlik *et al.* 1979a; Higgins *et al.* 1980a; Hutchinson and Crawford 1981; Longini *et al.* 1984; Brandao *et al.* 1992). While maternal influence can be explained by several mechanisms, such as gestational effects or genomic imprinting (Reik and Walter 2001), maternal inheritance is also a hallmark of mitochondrial disorders (Giles *et al.* 1980). Thus, potential contribution of the mitochondrial genome to the etiology of hypertension needs to be explored. In a recent study, excess maternal transmission of hypertension has been reported in three ethnic groups (DeStefano *et al.* 2001), with the fraction of pedigrees potentially due to mitochondrial defects estimated at ~55% (95% confidence interval, 45%-65%) (Sun *et al.* 2003).

Two models have been put forward for the alleles causing common disease based on the allele frequency distribution (Doris 2002; Harrap 2003): the common disease:common variant model (Chakravarti 1999; Reich and Lander 2001) and the common disease:rare allele model (Pritchard 2001). The allele-frequency distribution in populations relates to the evolutionary context of human genetic variation: the common alleles are believed to be ancient variants that arose in the founding population of modern humans and became globally dispersed as *Homo sapiens* migrated out of Africa (Wallace *et al.* 1999); whereas rare alleles likely emerged more recently and are more geographically restricted. While the low frequency mutations are often deleterious, cause severe clinical symptoms at an early age and are thus subjected to negative selection, the common alleles have been proposed as susceptibility factors for the late-onset common disorders (Lander 1996; Chakravarti 1999). Thus, the common-disease:common-variant model for hypertension postulates that essential hypertension is caused by a shared set of ancient, selectively neutral, gene variants that required recent environmental changes for disease manifestation (Reich and Lander 2001; Doris 2002). The opposing model, the common-disease:rare-allele hypothesis, suggests that common disorders are caused by a larger number of less frequent, mildly deleterious, population-specific mutations (Pritchard 2001).

## THE SEARCH FOR HYPERTENSION SUSCEPTIBILITY GENES

While remarkable progress has been achieved in characterization of genes underlying the rare Mendelian (single-gene) disorders of blood pressure regulation (Lifton *et al.* 2001), the outcome of the efforts to identify genetic determinants of common hypertension has been modest (Harrap 2003). A number of approaches utilizing modern tools of molecular genetics are being pursued. In addition to the customary association studies of the candidate genes, the contemporary methodologies include the genome-wide linkage, association, and expression analyses, single nucleotide polymorphism (SNP)-based mapping, and the comparative genomics approach.

The aim of the so-called "candidate gene" approach is to determine whether an altered structure or expression of a specific gene correlates with a disease. Since a given blood pressure level reflects a complex interplay between vasodilatory and vasoconstrictive renal, endocrine, vascular, and neural mechanisms, a vast array of genes with a potential role in blood pressure regulation has been proposed (Cusi and Bianchi 1998). The list includes components of the renin-angiotensin system (Barley *et al.* 1991; Jeunemaitre *et al.* 1992; Caulfield *et al.* 1994; Corvol *et al.* 1995), kallikrein-kinin system (Gavras *et al.* 1974a; Gavras *et al.* 1974b; Gavras *et al.* 1976), ion transport proteins (Canessa *et al.* 1980), atrial natriuretic peptide (John *et al.* 1995), endothelin (Tiret *et al.* 1999), the adrenergic receptor subtypes (Lockette *et al.* 1995; Svetkey *et al.* 1996; Gavras *et al.* 2001), the vasopressin hormone receptors (De Paula *et al.* 1993; Bakris *et al.* 1997), nitric oxide synthase (Haynes *et al.* 1993) and many others. However, association and linkage studies of the candidate genes thus far produced inconsistent and often contradictory results (Cusi and Bianchi 1998; Corvol *et al.* 1999). Thus, a positive association has been detected between the angiotensinogen variants and hypertension in Caucasians (Jeunemaitre *et al.* 1992), Japanese (Hata *et al.* 1994; Kataoka *et al.* 1996), and African

Caribbeans (Caulfield *et al.* 1995); but not in Mexican (Lu *et al.* 1994) or African (Rotimi *et al.* 1994) Americans, or in subjects from the East Anglia region of the United Kingdom (Hingorani *et al.* 1996). Similarly, a positive association was found between the polymorphisms in the ACE gene and increasing blood pressure in individuals of Afro-Caribbean descent (Barley *et al.* 1996), but no association has been reported from studies on Greek (Vassilikioti *et al.* 1996) and Chinese (Chiang *et al.* 1997) populations. Likewise, conflicting results have been reported on the association of the G460W variant of the alpha-adducin with hypertension: significant association has been found in French and Italians (Cusi *et al.* 1997) and black South Africans (Barlassina *et al.* 2000), but not in African American (Schork *et al.* 2000), Japanese (Ishikawa *et al.* 1998; Kato *et al.* 1998); Anglo-Australian (Wang *et al.* 1999), Canadian Oji-Cree (Busch *et al.* 1999), Scottish (Kamitani *et al.* 1998), Swedish (Melander *et al.* 2000), Finnish (Melander *et al.* 2000) and Chinese (Ranade *et al.* 2000) populations. For the US whites, association has been reported in one study (Province *et al.* 2000), but has not been detected in other studies (Bray *et al.* 2000; Schork *et al.* 2000). Thus, the contribution of any individual gene to hypertension in the general population remains inconclusive.

In contrast to the candidate gene approach, where the choice of a gene relies on our current understanding of physiology, genome-wide linkage and association studies utilize genetic markers that span the entire genome to identify the chromosomal regions containing both known and uncharacterized genes contributing to the disease. While linkage analysis follows the coinheritance of markers with the phenotype in related individuals, such as affected family members or sib-pairs, the genome-wide association studies compare genotypes of unrelated affected and control populations. Recently, a number of such genome-wide scans for genes that influence blood pressure or hypertension susceptibility have been conducted (DeStefano *et al.* 1998; Krushkal *et al.* 1999; Xu *et al.* 1999; Levy *et al.* 2000; Pankow *et al.* 2000; Perola *et al.* 2000; Rice *et al.* 2000; Sharma *et al.* 2000; Atwood *et al.* 2001; Zhu *et al.* 2001; Cooper *et al.* 2002; Harrap *et al.* 2002; Hunt *et al.* 2002; Caulfield *et al.* 2003; Kardia *et al.* 2003; Lalouel 2003; Province *et al.* 2003; Ranade *et al.* 2003; Samani 2003). However, no consensus has been reached on the likely locations of the hypertension genes, suggesting that blood pressure homeostasis is governed by multiple genetic *loci*, each with a relatively modest effect on blood pressure in the population at large, and/or uneven distribution of the alleles between populations studied (Harrap 2003).

The completion of the Human Genome Project (Lander *et al.* 2001; Venter *et al.* 2001) laid the groundwork for a systematic identification of all genetic variants within and between populations. Single nucleotide polymorphisms (SNPs), the most common sequence variants, represent a third generation genetic markers. A large number of random SNPs, evenly spaced throughout the genome, are being identified (Sachidanandam *et al.* 2001; Tsui *et al.* 2003), and a map of all common SNPs that are inherited together as 'haplotype blocks' is being developed by the international HapMap consortium (Consortium 2003), providing a comprehensive resource of the high frequency SNPs. The less frequent alleles, corresponding to SNPs with potential functional significance, and occurring within the coding and the adjacent regulatory regions of the genes (Botstein and Risch 2003), are likewise being catalogued (Halushka *et al.* 1999; Stephens *et al.* 2001). Development of an extensive bank of SNP markers is expected to facilitate the discovery of hypertension susceptibility *loci.*

In addition to genetic heterogeneity and diversity of the environmental influences, the detection of hypertension-predisposing genes is hampered by the phenotypic heterogeneity of the affected individuals. Hypertension is a composite phenotype that needs to be refined through the identification and characterization of simpler heritable traits that may be defined anthropometrically (i.e., the body mass index and the waist-to-hip ratio), clinically (early age of onset, salt sensitivity), and biochemically (circulating levels of renin and catecholamines etc.). Stratification of hypertensive individuals by well-defined intermediate phenotypes will result in relatively homogenous populations with presumably shared underlying genetic mechanisms and consequently a more direct phenotype-genotype correlation.

A number of heritable blood pressure subphenotypes, or quantitative trait *loci* (QTL), has been identified and mapped in experimental models of hypertension using numerous crosses between hypertensive and normotensive strains of rats (Garrett *et al.* 1998; Rapp 2000) and mice (Wright *et al.* 1999; Sugiyama *et al.* 2001; Sugiyama *et al.* 2002; DiPetrillo *et al.* 2004). Despite considerable variability between the hypertensive strains and the genetic crosses used in QTL mapping, several QTL have been reproduced in many independent experiments (Dominiczak *et al.* 2000; Sugiyama *et al.* 2002). Since genomic organization tends to be conserved between species, comparative genomics has emerged as a strategy to bridge the steady progress made in mapping the blood pressure and related cardiovascular phenotypes in the experimental models with the quest for the genetic causes of hypertension in humans. Based on conserved regions and evolutionary breakpoints between rat, mouse and human genomes, comparative maps are being constructed that integrate QTL clusters discovered in rat and mouse models with the human genome scans (Stoll *et al.* 2000), with the overlapping regions representing the primary targets for the development of dense SNP marker sets for genetic linkage studies in humans. These efforts are expected to greatly accelerate the identification of the risk factors for common disease.

The genome-wide expression profiling using the recently developed high-throughput technologies, such as the microarray chips (Schena *et al.* 1995) or the SAGE (serial analysis of gene expression) method (Velculescu *et al.* 1995), offers another angle for the query of the molecular circuitry of blood pressure homeostasis. Instead of probing expression of a selected gene, global transcriptional changes in response to a given *stimulus* can be analyzed. In hypertension research, this strategy is widely used to compare genome-wide transcriptional profiles in tissues and organs of genetic (Aitman *et al.* 1999; Liang *et al.* 2002; Okuda *et al.* 2002; Liang *et al.* 2003; McBride *et al.* 2003) or experimentally induced (Barta *et al.* 2002; Schwartz *et al.* 2003) models of hypertension. The genome-level expression profiling superimposed on the comparative genetic map of blood pressure QTL, provides an even more powerful method for the discovery of the hypertension-causing genes.

## CONCLUSION

The evolving approach to modern hypertension research is that of physiological genomics (Glueck and Dzau 2002), based on multifaceted strategies that combine the tools of contemporary genetics and molecular biology, such as high-throughput global analysis of genes, transcripts, and proteins, the indispensable bioinformatics resources and the newly developing statistical methods, with classical whole-animal physiological models of disease and the wealth of clinical observations. While still in its infancy, it has the potential to facilitate the discovery of the molecular determinants of hypertension, thus leading to new methods of preclinical diagnosis of at-risk individuals, the design of targeted therapies and the experimental models to test them.

## LITERATURE CITED

Aitman TJ, Glazier AM, Wallace CA, Cooper LD, Norsworthy PJ, Wahid FN, Al-Majali KM, Trembling PM, Mann CJ, Shoulders CC, Graf D, St Lezin E, Kurtz TW, Kren V, Pravenec M, Ibrahimi A, Abumrad NA, Stanton LW, Scott J (1999) Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nat Genet* 21:76-83

Annest JL, Sing CF, Biron P, Mongeau JG (1979) Familial aggregation of blood pressure and weight in adoptive families. II. Estimation of the relative contributions of genetic and common environmental factors to blood pressure correlations between family members. *Am J Epidemiol* 110:492-503

Atwood LD, Samollow PB, Hixson JE, Stern MP, MacCluer JW (2001) Genome-wide linkage analysis of blood pressure in Mexican Americans. *Genet Epidemiol* 20:373-82

Bakris G, Bursztyn M, Gavras I, Bresnahan M, Gavras H (1997) Role of vasopressin in essential hypertension: racial differences. J Hypertens 15:545-50

Barlassina C, Norton GR, Samani NJ, Woodwiss AJ, Candy GC, Radevski I, Citterio L, Bianchi G, Cusi D (2000) Alpha-adducin polymorphism in hypertensives of South African ancestry. *Am J Hypertens* 13:719-23

Barley J, Blackwood A, Miller M, Markandu ND, Carter ND, Jeffery S, Cappuccio FP, MacGregor GA, Sagnella GA (1996) Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. *J Hum Hypertens* 10:31-5

Barley J, Carter ND, Cruickshank JK, et al. (1991) Renin and atrial natriuretic peptide restriction fragment length polymorphisms; association with ethnicity and blood pressure. 9:993-6

Barta P, Monti J, Maass PG, Gorzelniak K, Muller DN, Dechend R, Luft FC, Hubner N, Sharma AM (2002) A gene expression analysis in rat kidney following high and low salt intake. *J Hypertens* 20:1115-20

Bengtsson B, Thulin T, Schersten B (1979) Familial resemblance in casual blood pressure—a maternal effect? *Clin Sci 57 Suppl* 5:279s-281s

Biron P, Mongeau JG, Bertrand D (1976) Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children. *CMAJ* 115:773-4

Borhani NO, Feinleib M, Garrison RJ, Christian JC, Rosenman RH (1976) Genetic variance in blood pressure. *Acta Genet Med* Gemellol (Roma) 25:137-44

Borhani NO, Slansky D, Gaffey W, Borkman T (1969) Familial aggregation of blood pressure. *Am J Epi* 89:537-46

Botstein D, Risch N (2003) Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 33 Suppl:228-37

Brandao AP, Brandao AA, Araujo EM, Oliveira RC (1992) Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension* 19:II214-7

Brandon DT, Whitfield KE, Sollers JJ, 3rd, Wiggins SA, West SG, Vogler GP, McClearn GE, Thayer JF (2003) Genetic and environmental influences on blood pressure and pulse pressure among adult African Americans. *Ethn Dis* 13:193-9

Bray MS, Li L, Turner ST, Kardia SL, Boerwinkle E (2000) Association and linkage analysis of the alpha-adducin gene and blood pressure. *Am J Hypertens* 13:699-703

Busch CP, Harris SB, Hanley AJ, Zinman B, Hegele RA (1999) The ADD1 G460W polymorphism is not associated with variation in blood pressure in Canadian Oji-Cree. *J Hum Genet* 444:225-9

Busjahn A, Faulhaber HD, Viken RJ, Rose RJ, Luft FC (1996) Genetic influences on blood pressure with the cold-pressor test: a twin study. *J Hypertens* 14:1195-9

Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC (1980) Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 302:772-6

Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R (1994a) Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *Am J Hum Genet* 55:566-73

Carmelli D, Robinette D, Fabsitz R (1994b) Concordance, discordance and prevalence of hypertension in World War II male veteran twins. *J Hypertens* 12:323-8

Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, Clark AJ (1994) Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 330:1629-33

Caulfield M, Lavender P, Newell-Price J, Farrall M, Kamdar S, Daniel H, Lawson M, De Freitas P, Fogarty P, Clark AJ (1995) Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans. *J Clin Invest* 96:687-92

Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, Samani N, Dominiczak A, Brown M, Benjamin N, Webster J, Ratcliffe P, O'Shea S, Papp J, Taylor E, Dobson R, Knight J, Newhouse S, Hooper J, Lee W, Brain N, Clayton D, Lathrop GM, Farrall M, Connell J (2003) Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet* 361:2118-23

Chakravarti A (1999) Population genetics—making sense out of sequence. *Nat Genet* 21:56-60

Chiang FT, Lai ZP, Chern TH, Tseng CD, Hsu KL, Lo HM, Tseng YZ (1997) Lack of association of the angiotensin converting enzyme polymorphism with essential hypertension in a Chinese population. *Am J Hypertens* 10:197-201

Colletto GM, Cardon LR, Fulker DW (1993) A genetic and environmental time series analysis of blood pressure in male twins. *Genet Epidemiol* 10:533-8

Consortium I (2003) The International HapMap Project. *Nature* 426:789-96

Cooper RS, Luke A, Zhu X, Kan D, Adeyemo A, Rotimi C, Bouzekri N, Ward R, Rorimi C (2002) Genome scan among Nigerians linking blood pressure to chromosomes 2, 3, and 19. *Hypertension* 40:629-33

Corvol P, Jeunemaitre X, Charru A, Kotelevtsev Y, Soubrier F (1995) Role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and in human hypertension: new insights from molecular genetics. *Recent Prog Horm Res* 50:287-308

Corvol P, Persu A, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X (1999) Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension* 33:1324-31

Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, Glorioso N, Lanzani C, Manunta P, Righetti M, Rivera R, Stella P, Troffa C, Zagato L, Bianchi G (1997) Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 349:1353-7

Cusi D, Bianchi G (1998) A primer on the genetics of hypertension. *Kidney Int* 54:328-42

De Paula RB, Plavnik FL, Rodrigues CI, Neves Fde A, Kohlmann Junior O, Ribeiro AB, Gavras I, Gavras H (1993) Age and race determine vasopressin participation in upright blood pressure control in essential hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 689:534-6

DeStefano AL, Baldwin CT, Burzstyn M, Gavras I, Handy DE, Joost O, Martel T, Nicolaou M, Schwartz F, Streeten DH, Farrer LA, Gavras H (1998) Autosomal dominant orthostatic hypotensive disorder maps to chromosome 18q. *Am J Hum Genet* 63:1425-30

DeStefano AL, Gavras H, Heard-Costa N, Bursztyn M, Manolis A, Farrer LA, Baldwin CT, Gavras I, Schwartz F (2001) Maternal component in the familial aggregation of hypertension. *Clin Genet* 60:13-21

DiPetrillo K, Tsaih SW, Sheehan S, Johns C, Kelmenson P, Gavras H, Churchill GA, Paigen B (2004) Genetic analysis of blood pressure in C3H/HeJ and SWR/J mice. *Physiol Genomics*

Dominiczak AF, Negrin DC, Clark JS, Brosnan MJ, McBride MW, Alexander MY (2000) Genes and hypertension: from gene mapping in experimental models to vascular gene transfer strategies. *Hypertension* 35:164-72

Doris PA (2002) Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease:common variant hypothesis. *Hypertension* 39:323-31

Garrett MR, Dene H, Walder R, Zhang QY, Cicila GT, Assadnia S, Deng AY, Rapp JP (1998) Genome scan and congenic strains for blood pressure QTL using Dahl salt-sensitive rats. *Genome Res* 8:711-23

Gavras H, Brunner HR, Laragh JH (1974a) Renin and aldosterone and the pathogenesis of hypertensive vascular damage. *Prog Cardiovasc Dis* 17:39-49

Gavras H, Brunner HR, Laragh JH, Sealey JE, Gavras I, Vukovich RA (1974b) An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N Engl J Med* 291:817-21

Gavras H, Oliver JA, Cannon PJ (1976) Interrelations of renin, angiotensin II, and sodium in hypertension and renal failure. *Annu Rev Med* 27:485-521

Gavras I, Manolis AJ, Gavras H (2001) The alpha2 -adrenergic receptors in hypertension and heart failure: experimental and clinical studies. *J Hypertens* 19:2115-24

Gerson LW, Fodor JG (1975) Family aggregation of high blood-pressure groups in two Newfoundland communities. *Can J Public Health* 66:294-8

Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC (1980) Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci* USA 77:6715-9

Glueck SB, Dzau VJ (2002) Physiological genomics: implications in hypertension research. *Hypertension* 39:310-5

Halushka MK, Fan JB, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, Cooper R, Lipshutz R, Chakravarti A (1999) Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat Genet* 22:239-47

Harrap SB (2003) Where are all the blood-pressure genes? *Lancet* 361:2149-51

Harrap SB, Wong ZY, Stebbing M, Lamantia A, Bahlo M (2002) Blood pressure QTLs identified by genome-wide linkage analysis and dependence on associated phenotypes. *Physiol Genomics* 8:99-105

Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Tamura K, Lalouel JM (1994) Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest* 93:1285-7

Havlik RJ, Garrison RJ, Feinleib M, Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM (1979a) Blood pressure aggregation in families. *Am J Epidemiol* 110:304-12

Havlik RJ, Garrison RJ, Katz SH, Ellison RC, Feinleib M, Myrianthopoulos NC (1979b) Detection of genetic variance in blood pressure of seven-year-old twins. *Am J Epidemiol* 109:512-6

Haynes WG, Noon JP, Walker BR, Webb DJ (1993) Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens* 11:1375-80

Higgins M, Keller J, Moore F, Ostrander L, Metzner H, Stock L (1980a) Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan. I. Blood pressure in young people and its relationship to personal and familial characteristics and complications of pregnancy in mothers. *Am J Epidemiol* 111:142-55

Higgins MW, Keller JB, Metzner HL, Moore FE, Ostrander LD, Jr. (1980b) Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan. II. Antecedents in childhood of high blood pressure in young adults. *Hypertension* 2:117-23

Hingorani AD, Sharma P, Jia H, Hopper R, Brown MJ (1996) Blood pressure and the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene. *Hypertension* 28:907-11

Hong Y, de Faire U, Heller DA, McClearn GE, Pedersen N (1994) Genetic and environmental influences on blood pressure in elderly twins. *Hypertension* 24:663-70

Hunt SC, Ellison RC, Atwood LD, Pankow JS, Province MA, Leppert MF (2002) Genome scans for blood pressure and hypertension: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Hypertension* 40:1-6

Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, Williams RR (1989) Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol* 129:625-38

Hutchinson J, Crawford MH (1981) Genetic determinants of blood pressure level among the Black Caribs of St. Vincent. *Hum Biol* 53:453-66

Ishikawa K, Katsuya T, Sato N, Nakata Y, Takami S, Takiuchi S, Fu Y, Higaki J, Ogihara T (1998) No association between alpha-adducin 460 polymorphism and essential hypertension in a Japanese population. *Am J Hypertens* 11:502-6

Jedrusik P, Januszewicz A, Busjahn A, Zawadzki B, Wocial B, Ignatowska-Switalska H, Berent H, Kuczynska K, Oniszczenko W, Strelau J, Luft FC, Januszewicz W (2003) Genetic influence on blood pressure and lipid parameters in a sample of Polish twins. *Blood Press* 12:7-11

Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, et al. (1992) Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71:169-80

John SW, Krege JH, Oliver PM, Hagaman JR, Hodgin JB, Pang SC, Flynn TG, Smithies O (1995) Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 267:679-81

Kamitani A, Wong ZY, Fraser R, Davies DL, Connor JM, Foy CJ, Watt GC, Harrap SB (1998) Human alpha-adducin gene, blood pressure, and sodium metabolism. *Hypertension* 32:138-43

Kardia SL, Rozek LS, Krushkal J, Ferrell RE, Turner ST, Hutchinson R, Brown A, Sing CF, Boerwinkle E (2003) Genome-wide linkage analyses for hypertension genes in two ethnically and geographically diverse populations. *Am J Hypertens* 16:154-7

Karnolski I (1997) Comparative genetico-mathematic analysis of essential hypertension and coronary heart disease mode of inheritance: a study using direct methods testing. *Folia Med* (Plovdiv) 39:65-73

Kataoka S, Hashimoto N, Kakihara T, Tanaka A, Kawasaki T, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M (1996) Analysis of Met235 to Thr variant of the angiotensinogen gene in relation to the blood pressure and family history of essential hypertension in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 38:312-6

Kato N, Sugiyama T, Nabika T, Morita H, Kurihara H, Yazaki Y, Yamori Y (1998) Lack of association between the alpha-adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. *Hypertension* 31:730-3

Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC, Turner ST, Sing CF, Boerwinkle E (1999) Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation* 99:1407-10

Kurtz TW, Spence MA (1993) Genetics of essential hypertension. *Am J Med* 94:77-84

Lalouel JM (2003) Large-scale search for genes predisposing to essential hypertension. *Am J Hypertens* 16:163-6

Lander ES (1996) The new genomics: global views of biology. *Science* 274:536-9

Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860-921

Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, Cupples LA, Myers RH (2000) Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the framingham heart study. *Hypertension* 36:477-83

Liang M, Yuan B, Rute E, Greene AS, Olivier M, Cowley AW, Jr. (2003) Insights into Dahl salt-sensitive hypertension revealed by temporal patterns of renal medullary gene expression. *Physiol Genomics* 12:229-37

Liang M, Yuan B, Rute E, Greene AS, Zou AP, Soares P, GD MC, Slocum GR, Jacob HJ, Cowley AW, Jr. (2002) Renal medullary genes in salt-sensitive hypertension: a chromosomal substitution and cDNA microarray study. *Physiol Genomics* 8:139-49

Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS (2001) Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104:545-56

Livshits G, Ginsburg E, Kobyliansky E (1999) Heterogeneity of genetic control of blood pressure in ethnically different populations. *Hum Biol* 71:685-708

Lockette W, Ghosh S, Farrow S, MacKenzie S, Baker S, Miles P, Schork A, Cadaret L (1995) Alpha 2-adrenergic receptor gene polymorphism and hypertension in blacks. *Am J Hypertens* 8:390-94

Longini IM, Jr., Higgins MW, Hinton PC, Moll PP, Keller JB (1984) Environmental and genetic sources of familial aggregation of blood pressure in Tecumseh, Michigan. *Am J Epidemiol* 120:131-44

Lu S, Pershandsingh H, Purcell T, Wong A, Spence M, Flodman P, Kurtz T (1994) Cross-sectional analysis of angiotensinogen genotypes and blood pressure in Mexican-Americans. *Hypertension* 24:381

McBride MW, Carr FJ, Graham D, Anderson NH, Clark JS, Lee WK, Charchar FJ, Brosnan MJ, Dominiczak AF (2003) Microarray analysis of rat chromosome 2 congenic strains. *Hypertension* 41:847-53

Melander O, Bengtsson K, Orho-Melander M, Lindblad U, Forsblom C, Rastam L, Groop L, Hulthen UL (2000) Role of the Gly460Trp polymorphism of the alpha-adducin gene in primary hypertension in Scandinavians. *J Hum Hypertens* 14:43-6

Miall WE, Oldham PD (1955) A study of arterial pressure and its inheritance in a sample of the general population. *Clin Sci* 14:459-61

Okuda T, Sumiya T, Iwai N, Miyata T (2002) Difference of gene expression profiles in spontaneous hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats from two sources. *Biochem Biophys Res Commun* 296:537-43

Pankow JS, Rose KM, Oberman A, Hunt SC, Atwood LD, Djousse L, Province MA, Rao DC (2000) Possible locus on chromosome 18q influencing postural systolic blood pressure changes. *Hypertension* 36:471-6

Perola M, Kainulainen K, Pajukanta P, Terwilliger JD, Hiekkalinna T, Ellonen P, Kaprio J, Koskenvuo M, Kontula K, Peltonen L (2000) Genome-wide scan of predisposing loci for increased diastolic blood pressure in Finnish siblings. J *Hypertens* 18:1579-85

Pickering G (1978) Normotension and hypertension: the mysterious viability of the false. *Am J Med* 65:561-3

Pickering GW (1995) Hypertension: Definitions, natural histories, and consequences. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Vol 1. Raven Press, New York, pp 3-16

Platt R (1963) Heredity in hypertension. *Lancet* 1:899-904

Pritchard JK (2001) Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? *Am J Hum Genet* 69:124-37

Province MA, Arnett DK, Hunt SC, Leiendecker-Foster C, Eckfeldt JH, Oberman A, Ellison RC, Heiss G, Mockrin SC, Williams RR (2000) Association between the alpha-adducin gene and hypertension in the HyperGEN Study. *Am J Hypertens* 13:710-8

Province MA, Kardia SL, Ranade K, Rao DC, Thiel BA, Cooper RS, Risch N, Turner ST, Cox DR, Hunt SC, Weder AB, Boerwinkle E (2003) A meta-analysis of genome-wide linkage scans for hypertension:The National Heart, Lung and BloodInstitute Family Blood Pressure Program. *Am J Hypertens* 16:144-7

Ranade K, Hinds D, Hsiung CA, Chuang LM, Chang MS, Chen YT, Pesich R, Hebert J, Chen YD, Dzau V, Olshen R, Curb D, Botstein D, Cox DR, Risch N (2003) a genome scan for hypertension susceptibility loci in populations of Chinese and Japanese origins. *Am J Hypertens* 16:158-62

Ranade K, Hsuing AC, Wu KD, Chang MS, Chen YT, Hebert J, Chen YI, Olshen R, Curb D, Dzau V, Botstein D, Cox D, Risch N (2000) Lack of evidence for an association between alpha-adducin and blood pressure regulation in Asian populations. *Am J Hypertens* 13:704-9

Rapp JP (2000) Genetic analysis of inherited hypertension in the rat. *Physiol Rev* 80:135-72

Reich DE, Lander ES (2001) On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 17:502-10

Reik W, Walter J (2001) Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2:21-32

Rice T, Rankinen T, Province MA, Chagnon YC, Perusse L, Borecki IB, Bouchard C, Rao DC (2000) Genome-wide linkage analysis of systolic and diastolic blood pressure: the Quebec Family Study. *Circulation* 102:1956-63

Rotimi C, Morrison L, Cooper R, Oyejide C, Effiong E, Ladipo M, Osotemihen B, Ward R (1994) Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans. *Hypertension* 24:591-4

Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, Sherry S, et al. (2001) A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409:928-33

Samani NJ (2003) Genome scans for hypertension and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 16:167-71

Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO (1995) Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 270:467-70

Schork NJ, Chakravarti A, Thiel B, Fornage M, Jacob HJ, Cai R, Rotimi CN, Cooper RS, Weder AB (2000) Lack of association between a biallelic polymorphism in the adducin gene and blood pressure in whites and African Americans. *Am J Hypertens* 13:693-8

Schwartz F, Duka A, Triantafyllidi E, Johns C, Duka I, Cui J, Gavras H (2003) Serial analysis of gene expression in mouse kidney following angiotensin II administration. *Physiol Genomics* 16:90-8

Sharma P, Fatibene J, Ferraro F, Jia H, Monteith S, Brown C, Clayton D, O'Shaughnessy K, Brown MJ (2000) A Genome-Wide Search For Susceptibility Loci to Human Essential Hypertension. *Hypertension* 35:1291-6

Stephens JC, Schneider JA, Tanguay DA, Choi J, Acharya T, Stanley SE, Jiang R, et al. (2001) Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science* 293:489-93

Stoll M, Kwitek-Black AE, Cowley AW, Jr., Harris EL, Harrap SB, Krieger JE, Printz MP, Provoost AP, Sassard J, Jacob HJ (2000) New target regions for human hypertension via comparative genomics. *Genome Res* 10:473-82

Sugiyama F, Churchill GA, Higgins DC, Johns C, Makaritsis KP, Gavras H, Paigen B (2001) Concordance of murine quantitative trait loci for salt-induced hypertension with rat and human loci. *Genomics* 71:70-7

Sugiyama F, Churchill GA, Li R, Libby LJ, Carver T, Yagami K, John SW, Paigen B (2002) QTL associated with blood pressure, heart rate, and heart weight in CBA/CaJ and BALB/cJ mice. *Physiol Genomics* 10:5-12

Sun F, Cui J, Gavras H, Schwartz F (2003) A novel class of tests for the detection of mitochondrial DNA-mutation involvement in diseases. *Am J Hum Genet* 72:1515-26

Svetkey LP, Timmons PZ, Emovon O, Anderson NB, Preis L, Chen YT (1996) Association of hypertension with beta2- and alpha2c10-adrenergic receptor genotype. *Hypertension* 27:1210-5

Tiret L, Poirier O, Hallet V, McDonagh TA, Morrison C, McMurray JJ, Dargie HJ, Arveiler D, Ruidavets JB, Luc G, Evans A, Cambien F (1999) The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension* 33:1169-74

Tsui C, Coleman LE, Griffith JL, Bennett EA, Goodson SG, Scott JD, Pittard WS, Devine SE (2003) Single nucleotide polymorphisms (SNPs) that map to gaps in the human SNP map. *Nucleic Acids Res* 31:4910-6

Vassilikioti S, Doumas M, Douma S, Petidis K, Karagiannis A, Balaska K, Vyzantiadis A, Zamboulis C (1996) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is not related to essential hypertension in a Greek population. *Am J Hypertens* 9:700-2

Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW (1995) Serial analysis of gene expression. *Science* 270:484-7

Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-51

Wallace DC, Brown MD, Lott MT (1999) Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene* 238:211-30

Wang WY, Adams DJ, Glenn CL, Morris BJ (1999) The Gly460Trp variant of alpha-adducin is not associated with hypertension in white Anglo-Australians. *Am J Hypertens* 12:632-6

Ward R (1995) Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Vol 1. Raven Press, New York, pp 67-88

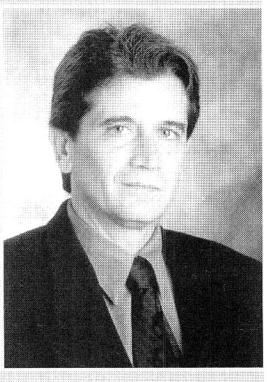
Wright FA, O'Connor DT, Roberts E, Kutey G, Berry CC, Yoneda LU, Timberlake D, Schlager G (1999) Genome scan for blood pressure loci in mice. *Hypertension* 34:625-30

Xu X, Rogus JJ, Terwedow HA, Yang J, Wang Z, Chen C, Niu T, Wang B, Xu H, Weiss S, Schork NJ, Fang Z (1999) An extreme-sib-pair genome scan for genes regulating blood pressure. *Am J Hum Genet* 64:1694-1701

Zhu DL, Wang HY, Xiong MM, He X, Chu SL, Jin L, Wang GL, Yuan WT, Zhao GS, Boerwinkle E, Huang W (2001) Linkage of hypertension to chromosome 2q14-q23 in Chinese families. *J Hypertens* 2001 19:55-61

Zinner SH, Levy PS, Kass EH (1971) Familial aggregation of blood pressure in childhood. *N Engl J Med* 284:401-4

Zinner SH, Rosner B, Oh W, Kass EH (1985) Significance of blood pressure in infancy. Familial aggregation and predictive effect on later blood pressure. *Hypertension* 7:411-6



Em decorrência dos processos de urbanização, industrialização e globalização dos mercados, tem-se observado uma melhoria nas condições de vida, com evidência para a maior disponibilidade de alimentos e acesso a serviços básicos, enquanto, por outro lado, observam-se mudanças negativas no padrão da dieta e da atividade física.

O conhecimento sobre a relação entre alimentos, nutrição e saúde vem se estabelecendo historicamente, de forma mais marcante nas últimas décadas, a partir dos resultados relevantes de estudos epidemiológicos de base populacional, que contribuíram para a compreensão do papel da dieta na prevenção e controle das doenças.

O desenvolvimento da hipertensão arterial (HA) tem uma forte associação com fatores ambientais e de comportamento. O modo de vida das civilizações e os hábitos alimentares podem contribuir de maneira significativa para o aparecimento desta morbidade em grande número de casos.

Por esse motivo, prevenir e tratar a HA envolve medidas objetivas e subjetivas na sua abordagem, cujo resultado mais eficaz é a mudança dos hábitos de vida, tanto no que se refere ao tratamento medicamentoso quanto ao não-medicamentoso.

Buscando apoiar os profissionais de saúde que cotidianamente se deparam com as dificuldades de motivar um paciente a promover alterações em seu cotidiano, com vistas a obter melhor resposta ao tratamento instituído, este número da Revista Brasileira de Hipertensão tem como tema "nutrição e hipertensão arterial".

Os aspectos conceituais com relação à nutrição e à hipertensão arterial foram apenas referidos; a intenção deste número foi trazer uma abordagem prática, buscando dar a todos subsídios para a prescrição de uma dieta de maneira correta, objetiva e simplificada.

Os diversos artigos procuraram abordar a maioria dos temas relacionados à nutrição, suas possibilidades com relação à prevenção e tratamento da hipertensão e principalmente a maneira prática de orientar uma alimentação saudável.

Tivemos a colaboração de colegas altamente qualificados, de diversos serviços de excelência, e o resultado, temos a certeza, vai ser do agrado de todos.

No artigo "Implementando modificações no estilo de vida", contamos com a colaboração de dois colegas nutricionistas da Universidade Federal do Paraná com grande experiência e alta qualificação. O artigo "Sal e hipertensão" é de autoria de outra nutricionista de reconhecida competência, pertencente aos quadros do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Para um assunto palpitante, "Gastronomia na promoção da saúde dos pacientes hipertensos", tivemos uma parceria interestadual de uma nutricionista da nossa Liga de Hipertensão da Universidade Federal de Goiás e outra do Estado de São Paulo, reconhecida nacionalmente pela sua experiência clínica, trabalhos editoriais e na imprensa. A relação "Potássio, cálcio, magnésio e hipertensão arterial" não podia estar ausente e foi de responsabilidade do grupo da Liga de Hipertensão da UFG. A abordagem da "Nutrição em situações especiais" ficou a cargo do Prof. Dr. José Ernesto dos Santos, da Faculdade de Medicina da USP/Ribeirão Preto, que nos emprestou sua grande capacidade teórica e prática. Finalmente, valorizando o papel do álcool como um dos componentes importantes da nutrição humana, deixamos a cargo de um cardiologista e um psiquiatra da Faculdade de Medicina da UFG a responsabilidade de discorrerem sobre "Álcool e hipertensão arterial".

A filosofia foi a da objetividade e praticidade.

Temos a convicção de que conseguimos.

Esperamos que todos façam bom proveito.

**Paulo César B. Veiga Jardim**
**Estelamaris Tronco Monego**
*Editores*

# Sal e hipertensão arterial

## Salt and Hypertension

*Miyoko Nakasato*[1]

**RESUMO**

O sal é composto por 40% de sódio e 60% de cloreto. As necessidades nutricionais de sódio são de, aproximadamente, 500 mg por dia, mas o consumo médio dos brasileiros é de 12,3 g por dia. O sal é muito utilizado na conservação de alimentos. Assim, alimentos industrializados como temperos prontos, enlatados, embutidos, queijos, salgadinhos, contêm grande quantidade de sal. Para o paciente hipertenso, é necessário que se evitem esses alimentos, substituindo-os pelos temperos naturais como alho, cheiro-verde, orégano, gengibre, coentro, manjericão entre outros. Ao comprar os alimentos, o paciente hipertenso deve ser orientado a ler os rótulos e a adquirir aqueles com menores percentuais de sódio. O efeito benéfico da dieta sobre a pressão arterial pode ser maximizada, evitando a ingestão de alto teor de sal (NaCl) e assegurando o consumo adequado de frutas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura. Além disso, a dieta deve ser rica em potássio, adequada em cálcio, magnésio, proteína e com baixo teor de gordura total, gordura saturada e colesterol.

**PALAVRAS-CHAVE**

Sal, sódio, hipertensão.

**ABSTRACT**

The salt composition is: 40% of sodium and 60% of chlorate. The nutritional needs for sodium are around 500 mg per day, however, the average of the consumption in Brazil is 12.3 g per day. Salt is often used for food conservation. Therefore, industrialized foods, such as ready-made seasonings, tinned food, cold cuts, cheese and snacks contain a lot of salt. In the case of hypertensive patients, it is essential to avoid this kind of food, replacing them by natural ingredients such as garlic, parsley, oregano, ginger, coriander and basil, among others. When buying food, hypertensive patients should pay attention to the labels and prefer those products with lower contents of sodium. The benefits of the diet on blood pressure can be many when avoiding high salt (NaCl) intake and ensuring adequate consumption of fruits, vegetables and low fat dairies. Besides that, the diet must be rich in potassium, must be adequate in calcium, magnesium and protein, and must have low quantity of total fat, saturated fat and cholesterol.

**KEY WORDS**

Salt, sodium, hypertension.

O sal de cozinha (cloreto de sódio) é composto por 40% de sódio e 60% de cloreto. Para os seres humanos, a necessidade nutricional de sódio é de aproximadamente 500 mg por dia (cerca de 1 g de cloreto de sódio), quantidade facilmente obtida com uma alimentação saudável, sem que haja necessidade de adição de sal no preparo de alimentos.

O aumento do consumo de sal deve-se principalmente ao aumento do conhecimento de sua característica de conservação de alimentos. Assim, surgiram os embutidos, enlatados etc. Portanto, todas as vezes que tivermos de reduzir o consumo de sal na alimentação, devemos considerar os alimentos que contêm grande quantidade de sal e não somente o sal de cozinha.

A quantidade de sódio recomendada para uma alimentação saudável ficou estabelecida em 100 mEq ou 2.400 mg de sódio (6 g de NaCl). Essa quantidade é também a recomendada para os pacientes hipertensos e é obtida

1 Serviço de Nutrição e Dietética – Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).
Correspondência para: Miyoko Nakasato, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP: 05403-900, e-mail: miyoko.nakasato@incor.usp.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 95-97, 2004.

usando-se uma colher das de chá de sal, não acrescentando sal à mesa e evitando alimentos que contenham grande quantidade de sal, como sopas e temperos salgados prontos, embutidos, salgadinhos industrializados, enlatados ou alimentos em salmoura, queijos com sal entre outros (veja os quadros). Estima-se que, nos Estados Unidos, aproximadamente 75% do sal ingerido é proveniente dos alimentos industrializados.

Existem à venda, no mercado, os sais dietéticos que podem ser utilizados como substituto do sal, mas esses não podem ser utilizados de forma indiscriminada, pois contêm sódio, embora em menor quantidade. Outro cuidado que se deve observar é que esses produtos contêm potássio, necessitando a atenção dos pacientes com insuficiência renal que utilizam diuréticos ou suplementos de potássio. A utilização de sais dietéticos é válida, desde que seja obedecida a quantidade de equivalência com o sal de cozinha; 1 grama de NaCl equivale a 1,2 g de *slim sal*®, 2 g de *sal light*®, 3 g de *dieta sal*® e 5 g de *saurita*®. Há pacientes que preferem manter o uso controlado do sal de cozinha devido à não-adaptação ao sabor residual do sal dietético.

**Tabela 1** – Quantidade de sódio nos temperos em 100 g de produto.

| Alimento | Sódio (mg) |
|---|---|
| Caldo de carne em cubos | 16.982 |
| Ketchup | 1.186 |
| Extrato de tomate | 640 |
| Missô | 3.647 |
| Molho de soja | 6.670 |
| Molho de tomate | 326 |
| Mostarda (molho industrializado) | 1.252 |

**Tabela 2** – Quantidade de sódio nos enlatados em 100 g de produto.

| Alimento | Sódio (mg) |
|---|---|
| Aspargo em conserva | 390 |
| Atum em óleo comestível | 100 |
| Azeitona verde | 2.400 |
| Champignon em conserva | 425 |
| Ervilha em conserva | 720 |
| Milho verde em conserva | 323 |
| Seleta de legumes | 347 |
| Purê de tomate | 280 |
| Sardinha enlatada | 823 |

**Tabela 3** – Quantidade de sódio nos embutidos em 100 g de produto.

| Alimento | Sódio (mg) |
|---|---|
| Bacon | 545 |
| Lingüiça calabresa | 2.040 |
| Mortadela | 981 |
| Peito de peru defumado | 883 |
| Presunto magro | 1.516 |
| Salame | 1.065 |
| Salsicha | 1.120 |

Dicas para reduzir a quantidade de sal no preparo dos alimentos:

1. Utilizar alimentos com sabores ácidos
   Nos peixes grelhados, podemos utilizar o suco do limão ou da laranja para dar um sabor especial ao grelhado.
2. Variar o tempero de saladas usando azeite aromatizado com ervas.
3. Utilizar os temperos naturais para realçar o sabor das receitas. Usando a criatividade, pode-se fazer verdadeiras alquimias com os temperos, especiarias e ervas aromáticas. Veja no quadro as indicações de uso culinário de alguns temperos.

**Tabela 4** – Exemplo de alguns temperos com indicação de utilização.

| Temperos | Utilização |
|---|---|
| Cheiro-verde | Realça os sabores de patês, molhos e cozidos. |
| Cominho | Molhos, carnes, feijões, pães e queijos. |
| *Curry* | Utilizado em frango, carnes, peixes e molhos. |
| Gengibre | Raiz picante, adocicada, utilizada em pães, biscoitos, carnes, aves, peixes, sopas, caldos, saladas. |
| Gergelim | Usado em pães, biscoitos, tortas, carnes, caldos, arroz. |
| Louro | Molhos, cozidos, arroz, carnes, peixes, feijão, sopas, vinha-d'alhos. |
| Manjericão | Fortemente aromático, muito utilizado em molhos, carnes, sopas, berinjela, abobrinha, peixes e massas. |
| Noz-moscada | De sabor característico, é utilizada em recheios de massas, carnes, peixes, legumes, molhos, sopas. |
| Orégano | Molhos, carnes, aves, legumes, pizza, queijos, saladas. |

4. Adicionar o sal após os alimentos estarem totalmente cozidos.
5. Variar as saladas, acrescentando-se pedaços de frutas como laranja, *kiwi*, manga, abacaxi, carambola. Pode-se também usar frutas e sementes secas (uvas passas, sementes de abóbora, de girassol etc.) ou oleaginosas (amêndoas, avelãs, nozes, castanhas etc.).

6. Preferir a ricota (84 mg/100 g) ou o queijo fresco sem sal (271 mg/100 g), pois outros queijos contêm alto teor de sódio (*cheddar:* 621 mg/100 g; mussarela: 373 mg/100 g; parmesão: 1.601 mg/100 g; prato: 965 mg/100 g).

Ao comprar os alimentos, o paciente hipertenso deve ser orientado a ler os rótulos e a adquirir aqueles com menores percentuais de valor diário (%VD) para o sódio. Esse valor refere-se à quantidade percentual de sódio contida naquele produto, em relação à recomendação máxima para um indivíduo adulto saudável, ou seja, 2.400 mg de sódio.

É importante também entender o que os termos nos rótulos dos produtos significam.

Baixo teor de sal: contém igual ou menor que 140 mg de sódio/100 g.

Muito baixo teor de sal: contém igual ou menor que 35 mg de sódio/100 g.

Não contém sal: contém igual ou menor que 5 mg de sódio/100g.

O efeito benéfico da dieta sobre a pressão arterial pode ser maximizada evitando a ingestão de alto teor de sal (NaCl) e assegurando o consumo adequado de frutas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura. Além disso, a dieta deve ser rica em potássio, adequada em cálcio, magnésio, proteína e com baixo teor de gordura total, gordura saturada e colesterol.

Fazer com que a alimentação do hipertenso seja ao mesmo tempo adequada ao seu estado patológico e factível de adesão é o dever de todos nós nutricionistas.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Resolução SVS/MS nº 27, de 14 de janeiro de 1998. Regulamento Técnico referente à Informação Nutricional Complementar. *Diário Oficial da União, Brasília*, 16 de janeiro de 1998.
2. Cis-EPM/Unifesp – Escola Paulista de Medicina. *Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição [programa de computador]* – Versão 2,5, 1999.
3. Kotchen TA, McCarron DA. AHA Science Advisory. Dietary Electrolytes and Blood Pressure. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 1998; 98:613-7.
4. Loria CM, Obarzanek E, Ernst ND. The Dietary Guidelines: Surveillance Issues and Research Needs. Choose and Prepare Foods with Less Salt: Dietary Advice for All Americans. *J Nutr* 2001; 131:536S-51S.
5. Fisberg M, Wehba J, Cozzolino SMF. *Um, dois, feijão com arroz – A alimentação no Brasil de Norte a Sul.* Atheneu, São Paulo, 2002.
6. National Research Council. *Recommended dietary allowances.* 10 ed. National Academy Press, Washington, DC., 1989.
7. Nepomuceno R. *Viagem ao fabuloso mundo das especiarias.* José Olympio Editora, Rio de Janeiro, 2003.
8. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM *et al.* Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 98-101, 2004.

# Terapia nutricional nas alterações metabólicas associadas à hipertensão arterial (diabetes melito, dislipidemias, hiperuricemia)

## Nutritional therapy indicated for metabolic changes associated with hypertension (*Diabetes mellitus*, dyslipidemia, hyperuricemia)

*Carla Barbosa Nonino-Borges*[1], *José Ernesto Dos-Santos*[1]

**RESUMO**

A hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. O tratamento desta visa também a reduzir as comorbidades associadas.

Mudanças no hábito alimentar podem ser fatores importantes e, muitas vezes, decisivos no tratamento da dislipidemia, diabetes melito e hiperuricemia, colaborando, assim, no tratamento da hipertensão arterial. A adesão do paciente aos novos hábitos alimentares é, porém, fundamental para que se alcance sucesso no tratamento nutricional.

A individualização de propostas nutricionais, seguindo orientações específicas para cada um dos quadros clínicos, pode colaborar para aumentar a adesão do paciente à proposta nutricional.

As orientações dietéticas para o tratamento de diabetes melito, da dislipidemia e da hiperuricemia são amplas e genéricas. A revisão da literatura e reunião das orientações nutricionais gerais para essas doenças em um único artigo pode tornar-se um instrumento facilitador no planejamento e individualização dietéticos de pacientes que apresentem essas doenças associadas ou não à hipertensão arterial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, hiperuricemia, dietoterapia.

**ABSTRACT**

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular diseases. The treatment aims at reducing cardiovascular morbidity and mortality and also comorbidities in hypertensive patients.

Changes in eating patterns are important and sometimes fundamental when treating dyslipidemia, *Diabetes mellitus* and hyperuricemia, being therefore helpful in the hypertension treatment. Patients' compliance to the new habits is imperative to achieve success in the nutritional treatment. Individualized diet plans following specific guidelines for each disease may increase compliance to the treatment.

Diet guidelines to *Diabetes mellitus*, dyslipidemia and hyperuricemia are generic and ample. Reviewing the literature and gathering diet orientations to treat these diseases in a single paper may facilitate diet planning and individualization.

**KEY WORDS**

Hypertension, dyslipidemia, *Diabetes mellitus*, hyperuricemia, dietotherapy.

1 Divisão de Nutrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP/USP)

Correspondência para: José Ernesto Dos-Santos, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14049-900, Ribeirão Preto – SP, e-mail: jedsanto@fmrp.usp.br

## INTRODUÇÃO

A hipertensão é considerada um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular e é um dos principais agravos à saúde no Brasil. São objetivos da sua investigação clínica: confirmar a elevação persistente da pressão arterial, avaliar lesões de órgãos-alvo, identificar fatores de risco cardiovascular, diagnosticar doenças associadas e a etiologia da hipertensão. Dentro dos componentes para estratificação individual dos fatores de risco e de lesão em órgãos-alvo, são considerados, entre outros, como fatores de risco maiores as dislipidemias e o diabetes melito (DM)[1]. Embora não seja considerado um fator de risco independente para doença cardiovascular, o aumento do ácido úrico tem sido considerado importante para outros fatores de risco, assim como a hipertensão, obesidade, dislipidemia e hiperinsulinemia[2-5].

Um dos principais objetivos do tratamento não-medicamentoso da hipertensão é a diminuição das comorbidades associadas, sendo o manuseio nutricional um dos mais importantes campos de atuação do tratamento[6].

Apenas a restrição de ingestão de sódio não se mostra uma medida totalmente satisfatória no controle dos níveis pressóricos. Atualmente, têm-se proposto alterações mais profundas na ingestão alimentar para se atingir esse controle. Além da restrição na ingestão de sódio, recomenda-se uma ingestão maior de potássio, magnésio e cálcio, pois estes íons têm a capacidade de influenciar na tensão da parede arterial, restrição da ingestão de bebidas alcoólicas e adequação do peso corporal. Estas novas propostas são conhecidas como *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH)[7].

O tratamento do DM inclui para suas estratégias: educação alimentar e modificações no estilo de vida, incluindo suspensão do fumo e aumento da atividade física[8].

A educação alimentar é um dos pontos fundamentais no tratamento do DM, não sendo possível um bom controle metabólico sem uma alimentação adequada. As mudanças alimentares têm como objetivo: controle adequado do peso corporal do paciente e a redução e estabilização dos níveis séricos de glicemia.

Nos últimos anos, houve consideráveis modificações nas recomendações nutricionais para indivíduos com DM. Planos alimentares baseados na avaliação nutricional e no estabelecimento de objetivos específicos, levando em consideração aspectos nutricionais, médicos e psicossociais[9], substituíram as dietas com distribuição calórica padronizada dos macronutrientes[10]. O plano alimentar deve visar ao controle metabólico (glicose e lipídeo plasmáticos) e pressórico para prevenção de complicações metabólicas (Quadro 1), além de ser nutricionalmente adequado e individualizado (Quadro 2)[8].

**Quadro 1.** Objetivo do tratamento do diabetes melito do tipo 2[8].

| | |
|---|---|
| **Glicose plasmática (mg/dL)** | |
| Jejum | < 110 |
| Pós-prandial | < 140 |
| Glico-hemoglobina | Limite superior do método |
| **Colesterol (mg/dL)** | |
| Total | < 200 |
| HDL | > 45 |
| LDL | < 100 |
| **Triglicérides (mg/dL)** | < 150 |
| **Pressão arterial (mmHg)** | |
| Sistólica | < 120 |
| Diastólica | < 80 |
| **Índice de massa corporal ($kg.m^{-2}$)** | 20 – 25 |

**Quadro 2.** Recomendações dietéticas para o diabetes melito do tipo 2[8].

| | |
|---|---|
| Calorias | Para atingir e manter o peso desejável |
| Gordura total | < 30% do valor calórico total (VCT) |
| Carboidratos complexos | 50% a 60% do VCT |
| Proteínas | $0,8 – 1\ g.k^{-1}.d^{-1}$ |
| Rica em fibras, vitaminas e minerais | - Consumo diário de duas a quatro porções de frutas (sendo pelo menos uma rica em vitamina C);<br>- Três a cinco porções de hortaliças;<br>- Preferência aos alimentos integrais. |

A terapia nutricional é uma das condutas a serem adotadas na prevenção ou tratamento das dislipidemias, independentemente do uso de medicamentos hipolipemiantes. O tratamento dietético da hipercolesterolemia, associado ou não à terapia medicamentosa, visa a controlar e a reduzir os níveis séricos dos lipídeos circulantes (Quadro 3). Para alcançar esse objetivo, os pacientes devem ser informados sobre a importância da adesão à dieta e necessidade da mudança de estilo de vida. Recomenda-se a redução da ingestão não somente de colesterol, mas também de gorduras como um todo, principalmente das gorduras saturadas, dando preferência às insaturadas e, destas, às monoinsaturadas (Quadro 4)[11]. O colesterol alimentar influencia diretamente os níveis plasmáticos de colesterol e é encontrado em alimentos de origem animal[12]. A ingestão de ácidos graxos saturados é a principal causa alimentar de elevação do colesterol no plasma[13]; para diminuir seu consumo, aconselha-se a restrição de gordura animal, como carnes gordas, leite e derivados, polpa de coco e alguns óleos vegetais (dendê e coco)[14]. Devem-se substituir os ácidos graxos saturados por insaturados, que são representados pelas séries ômega 6, 9 e 3. O ácido linoléico (ômega 6) é o principal precursor dos demais ácidos graxos

poliinsaturados, cujas fontes alimentares são os óleos vegetais (exceto coco e dendê). Os ácidos graxos poliinsaturados possuem o inconveniente de baixar os níveis plasmáticos de HDL-C e de induzir maior oxidação lipídica. Os ácidos graxos monoinsaturados reduzem igualmente o colesterol, sem diminuir o HDL-C, e suas principais fontes dietéticas são o óleo de oliva e canola, azeitona, abacate e oleaginosas (castanha, nozes e amêndoa)[11]. Os ácidos graxos ômega 3 diminuem a trigliceridemia por reduzirem a secreção hepática de VLDL-C[15]; eles são encontrados em peixes de águas muito frias, e a sua concentração depende da concentração de fitoplâncton local. Suas principais fontes são os peixes, como cavala, sardinha, salmão, truta e bacalhau, e os óleos de canola e soja[16]. Para melhor adesão à dieta, esta deverá aproximar-se ao máximo possível do habitual, devendo ser nutricionalmente adequada e agradável ao paladar[11].

**Quadro 3.** Objetivo do tratamento das dislipidemias[11].

| Risco de evento | CT* | HDL* | TG* | LDL* | Opção terapêutica conforme LDL (mg/dL) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baixo risco: (< 10% em dez anos) 1 FR (exceto DM) | < 200 | > 40 | < 150 | Ideal: < 130<br>Tolerável: < 160 | Até 159: MEV* e reavaliar em seis meses<br>Entre 160 e 190: MEV* e reavaliar em três meses<br>Maior 190: MEV + TM |
| Médio risco: (entre 10% e 20% em dez anos) 2 FR (exceto DM) | < 200 | > 40 | < 150 | < 130 | Entre 130 e 160: MEV e reavaliar em três meses<br>Maior 160: MEV + TM |
| Alto risco: (> 20% em dez anos) > 2 FR, DM, prevenção secundária | < 200 | > 40<br>> 45 (se DM) | < 150 | < 100 | Entre 100 e 129: MEV e reavaliar em três meses<br>Maior 130: MEV + TM |

MEV: mudanças de estilo de vida.

**Quadro 4.** Recomendações dietéticas nas dislipidemias[11].

| | |
|---|---|
| Calorias | Para atingir e manter o peso ideal |
| Gordura total | 25% a 35% das calorias totais |
| Ácidos graxos saturados | < 7% das calorias totais |
| Ácidos graxos poliinsaturados | > 10% das calorias totais |
| Ácidos graxos monoinsaturados | > 20% das calorias totais |
| Carboidratos | 50% a 60% das calorias totais |
| Proteínas | Aproximadamente 15% das calorias totais |
| Colesterol | < 200 mg.dia$^{-1}$ |
| Fibras | 20 a 30 g.dia$^{-1}$ |

A alimentação é considerada uma das causas da hiperuricemia, assim como o consumo de bebidas alcoólicas e excesso de atividade física. A obesidade é também um forte fator associado. A terapia para hiperuricemia consiste em alterações na alimentação (Quadro 5), hidratação, alcalinização da urina e uso de drogas que aumentem a excreção ou diminua a produção de ácido úrico[17]. Dentre essas opções terapêuticas para redução dos níveis séricos de ácido úrico, todas mostram-se eficazes. O tratamento dietético por seis semanas mostra uma redução significativa nos níveis de uricemia[18]. Porém, é importante ressaltar que nem todo indivíduo com hiperuricemia tem gota[19,20].

**Quadro 5.** Recomendações dietéticas para hiperuricemia[18].

| | |
|---|---|
| Proteínas | 0,8 – 1 g.kg$^{-1}$ |
| Carboidratos | 50% – 55% VCT |
| Gorduras | < 30% VCT |
| Restrição de alimentos ricos em purina (9 a 100 mg de purina/100 g de alimentos) | |

São alimentos contra-indicados para hiperuricemia aqueles contendo de 100 a 1.000 mg de purinas/100 g de alimentos, como peixe (sardinha, salmão, bacalhau, arenque, ovas de peixe, truta e cavala), carne (vitela, bacon, cabrito e carneiro), miúdos (fígado, coração, rim e miolo) e aves (galeto, peru, pombo, ganso). São permitidos para consumo moderado aqueles alimentos contendo de 9 a 100 mg de purina/100 g de alimentos, como carne (vaca, frango, coelho, porco), peixe (camarão, ostra, lagosta e caranguejo), leguminosas (feijão, soja, grão-de-bico e lentilha), cereais integrais e oleaginosas (coco, nozes, amendoim, castanha-do-pará e de caju). Observa-se um aumento do risco para gota em indivíduos que consomem grandes quantidades de carnes ou frutos do mar, assim como foi encontrada uma relação inversa entre o consumo de leite e derivados, principalmente aqueles com baixos teores de gordura, e a incidência de gota[21].

Pacientes portadores de doenças não-nutricionais beneficiam-se de alterações e restrições dietéticas visando a otimizar o tratamento da doença de base. Em outras oportunidades, a própria doença pode ser secundária a uma ingestão alimentar inadequada ou excessiva. A orientação do tratamento dietético deve ser feita respeitando, sempre que possível, as preferências, hábitos e culturas de cada paciente. Orientações gerais, não-individualizadas, geralmente causam não-adesão ao tratamento. Deve-se procurar sempre individualizar a proposta nutricional conforme as necessidades do paciente para que haja maior adesão ao tratamento. As orientações gerais servem para balizar a individualização da proposta nutricional para cada paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Gomes MAM, Pierin AMG, Sbissa AS *et al.* IV Brazilian Guidelines on Arterial Hypertension Work Groups. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82 supl. IV:1-22.
2. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *An Intern Med* 1999; 131:7-13.

3. Freddman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of Serum Uric to Mortality and Ischemic Heart Disease: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J of Epidemiol* 1995; 141:637-44.
4. Persky VW, Dyer AR, Soveni I *et al.* Uric Acid: a Risk Factor for Coronary Heart Disease? *Circulation* 1979; 59:969-77.
5. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric Acid and Coronary Heart Disease Risk: Evidence for a Role of Uric Acid in the Obesity-insulin Resistance Syndrome. *Am J Epidemiol* 1995; 3:288-94.
6. Rocha AT, Kinchoku H, Coelho OR, Rocha JC. Manuseio nutricional na hipertensão arterial. *Rev Soc Cardiol de São Paulo* 1997; 7:490-5.
7. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin P-H. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
8. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2.* Diagraphic, Rio de janeiro, 2003.
9. Muls E. Nutrition Recommendations for the Person with Diabetes. *Clin Nutr* 1998; 17 supl. 2:18-25.
10. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzel JD, Couston AM, Henry RR, Woogwerf FJ, Stacpoole PW. Nutrition Principles for People with Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care* 1994; 17:490-518.
11. Santos RD. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77 supl. III:1-48.
12. Beynen AC, Katan MB. Reproducibility of the Variations between Humans in Response of Serum Cholesterol to Cessation of Egg Consumption. *Atherosclerosis* 1985; 57:19-31.
13. Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA Dietary Guidelines: Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284-99.
14. USDA – United States Department of Agriculture, Composition of Foods. *Handbooks* number 8-5 (1979), 8-10 (1983), 8-13 (1986) – adaptado.
15. Von Schacky C, Angerer P, Kothny W *et al.* The Effect of Dietary Omega-3 Fatty Acids Coronary Atherosclerosis: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Ann Int Med* 1999; 130:554-62.
16. Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH *et al.* The Protective Effect of a Small Amount of Fish on Coronary Heart Mortality in an Elderly Population. *Int J Epidemiol* 1995; 24:340-5.
17. Wilcox WD. Abnormal Serum Uric Acid Levels in Children. *J Pediatrics* 1996; 128:731-41.
18. Peixoto MRG, Monego ET, Veiga Jardim PCB *et al.* Diet and Medication in the Treatment of Hyperuricemia in Hypertensive Patients. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76:468-47.
19. Roubenoff R. Gout and Hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:539-50.
20. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic Hyperuricemia: Risks and Consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82:421-6.
21. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich Foods, Dairy and Protein Intake, and The Risk of Gout in Men. *N Engl J Med* 2004; 350:1093-103.

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 102-104, 2004.

# Implementando modificações no estilo de vida

## Implementing changes in the life style

*Raul von der Heyde[1], Maria Emilia Daudt von der Heyde[2]*

**RESUMO**

Recomendações para a prevenção e tratamento da hipertensão incluem modificações no estilo de vida. Modificações de longa duração nos hábitos alimentares dependem da adesão. A aderência às mudanças nos hábitos é altamente dependente da comunicação e interação entre o profissional de saúde e o cliente. Fatores importantes incluem: compreensão da doença, modelo multidimensional para alimentos e doenças e uso extensivo de analogias para integração de perspectivas científicas. Intervenção na dieta envolve modificações comportamentais e os estágios pré-contemplativo, contemplativo, preparatório, de ação, manutenção e relapso. Intervenção motivacional é o ponto-chave no estabelecimento da empatia, atenção, atitudes de não-julgamento e reação de colaboração. O objetivo do aconselhamento centrado no cliente amplia o conhecimento sobre riscos dietéticos, discute fatos nutricionais, aumenta a autoconfiança em introduzir mudanças e melhora a compreensão da adesão ao tratamento. O cliente deve estar ativamente envolvido no estabelecimento de estratégias, e o profissional de saúde deve prestar assistência na aquisição de conhecimento, atitudes e habilidades para a adoção de um comportamento dietético saudável.

**PALAVRAS-CHAVE**

Estilo de vida, hipertensão arterial, profissional de saúde.

**ABSTRACT**

Current recommendations for the prevention and treatment of hypertension include changes in lifestyle. Long-term modification in eating habits depends on client's adherence. Adherence to changes in habits is highly dependant on health professional-patient communication and interaction. Important factors include: disease comprehension, multidimensional pattern for food and disease, extensive use of analogies for integration of scientific perspectives. Intervention in dieting includes behavioral modification stages as pre-contemplative, contemplative, preparatory, action, maintenance and relapse. Motivational intervention is a key for establishing empathy, attention, non-judgmental attitudes and collaborative reaction. The objective of client-centered counseling is to expand the knowledge of dietary risks, discuss nutritional facts, increase self-confidence in introducing changes, and improve comprehension of the adherence to treatment. The client must be actively involved in establishing strategies and the health professional should assist in knowledge, attitude and ability acquisition in order to adopt a favorable dietary behavior.

**KEY WORDS**

Life style, hypertension, health professional.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um fator de risco independente para desencadeamento de doença cardiovascular e é uma das condições crônicas mais prevalentes; e tal prevalência aumenta com a idade[1-3]. Recomendações para prevenção e tratamento de hipertensão enfatizam o uso de terapia não-farmacológica, também chamada de modificações de estilo de vida[4]. Fatores de estilo de vida podem influenciar diretamente os níveis de pressão arterial. Entre estes, estão: excesso de gordura corporal, consumo de bebidas alcoólicas e de vários componentes da dieta, incluindo consumo de sal e potássio[5].

A pressão arterial é determinada por fatores genéticos e de estilo de vida, e a modificação de um só de seus componentes,

1 Ambulatório de Dislipidemia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR).
2 Ambulatórios de Obesidade do Adulto e Obesidade Infanto-Juvenil do HC/UFPR.
Correspondência para: Raul von der Heyde – Universidade Federal do Paraná – Departamento de Nutrição – Rua Lothario Meissner, 3400 – Curitiba – PR – CEP 80210-170, e-mail: raul@ufpr.com.br

por exemplo, um único nutriente, pouco a afetará. Entretanto, a importância do conjunto de fatores é notável[6]. Modificações de alguns desses fatores, mesmo moderadas, têm efeitos aditivos na redução da pressão arterial. Melhorar os métodos que levam as pessoas a modificarem seu comportamento e assumir um estilo de vida saudável continua sendo grande prioridade[5].

As modificações de estilo de vida, com relação à dieta, incluem a adoção dos princípios da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). A dieta DASH enfatiza o consumo de frutas, hortaliças e produtos lácteos com pouca gordura; inclui grãos integrais, frango, peixe e nozes; recomenda a redução de gordura total, gordura saturada e colesterol e níveis aumentados de potássio, cálcio, magnésio, fibras e proteínas[7]. Deve ser vista como uma dieta saudável que pode ter benefícios adicionais na prevenção de outras doenças crônicas e, apesar dessas vantagens, a adesão à dieta DASH é um problema importante, especialmente quando é preciso haver a adesão a outras recomendações necessárias para tratar comorbidades[8].

A modificação nos hábitos dietéticos de longa duração é difícil, e a adesão às recomendações dietéticas varia consideravelmente[9]. A maioria das pessoas não consegue fazer modificações e, especialmente, mantê-las por longo tempo[10]. Portanto, ajudar e explorar as questões envolvidas na adesão às recomendações é uma questão relevante.

Para haver melhora na comunicação e interação com os clientes, é necessário considerar os seguintes fatores: respeitar a sua representação e entendimento da doença; adotar um modelo multidimensional de referência ao se discutir alimentos e doença, considerando a sua importância psicossocial; usar técnicas educacionais envolvendo analogias e integração de perspectivas científicas e leigas na dieta, saúde e doença. A introdução de conceitos científicos permite a informação e a construção de novas percepções e modificações comportamentais para prevenção e tratamento de doença crônica; requer a adoção de processo interativo no qual o cliente esteja engajado ativamente. Este engajamento pode ser aumentado quando o profissional entende e leva a sério a maneira como o cliente contextualiza a sua doença; ao perceber organização e sistematização da intervenção, há melhor engajamento do cliente. O modelo de atenção deve ser centrado no indivíduo, e o desenho da intervenção adaptado ao cliente[11].

O método de intervenção dietética é uma questão relevante. Também é fundamental reconhecer as fases pelas quais os doentes passam; o reconhecimento desse estágio é de valor para a intervenção motivacional, que é um aconselhamento diretivo, centrado no cliente, com o objetivo de alcançar as modificações comportamentais, auxiliando-o a explorar e resolver seus problemas. Os estágios do processo de modificação comportamental compreendem[12]: a) pré-contemplação: o cliente ainda é desconhecedor do problema e não começou a pensar em mudar; b) contemplação: está pensando em fazer modificações; c) preparação: o cliente inicia pequenas transições; d) ação: faz modificações ativamente; e) manutenção: sustenta a modificação; f) relapso: retorna a um estágio anterior.

A intervenção motivacional tem como ponto-chave da negociação a empatia, demonstrada por atenção, atitudes de não-julgamento e estabelecimento de relação colaborativa. O cliente deve ser encorajado a tomar decisões e a manter a autonomia. O nutricionista deve auxiliá-lo a explorar sua motivação e a modificar seus planos sobre comportamento desejável, a identificar barreiras e a buscar soluções[13]. O aconselhamento centrado no cliente reflete princípios de várias teorias e modelos comportamentais[14]: 1) a informação deve estar não só disponível como ser desejada pelo cliente, e este deve ter tempo e nível de compreensão para processar a informação; deve haver receptividade; 2) os fatores cognitivos influenciam a decisão de modificar um comportamento específico; então deve entender que modificação no comportamento irá reduzir o risco; 3) para ser efetiva, a intervenção deve respeitar os estágios de mudança pelos quais as pessoas passam; intervenção tradicional, focada em modificação imediata de comportamento, tem menor adesão, pois o cliente ainda não está preparado para fazê-las; 4) traçar metas alcançáveis, construir expectativas que possam ser observadas; 5) a automonitoração permite reconhecer "gatilhos" (situações de risco) e reforços (conveniência de um determinado comportamento); o cliente decide se evita, altera ou substitui um determinado comportamento. O uso de técnicas comportamentais, como as descritas a seguir, podem auxiliar na adoção e na manutenção das recomendações dietéticas[13]:

- é importante que as pessoas compreendam o conceito de grupos de alimentos; entender o tamanho das porções pode facilitar a adoção das recomendações;
- grandes modificações são mais facilmente atingidas quando implantadas de forma gradual, talvez um passo a cada encontro. Por exemplo, após aumentar o consumo de frutas, incentivar a modificação necessária para aumentar o consumo de hortaliças;
- traçar metas alcançáveis e um plano de ação que acompanhe cada meta; quando a meta for aumentar um determinado grupo de alimentos, incentivar o olhar positivo aos alimentos que poderão ser acrescentados na dieta e não os que serão restringidos;
- comparar, junto com o cliente, o resultado dos inquéritos dietéticos com as metas a serem alcançadas;
- apontar benefícios da introdução de alimentos de pouca aceitação na dieta. Salientar benefícios à família devidos à adoção de padrão dietético saudável;
- explorar o conhecimento de alimentos, suas funções e modificações que podem ocorrer durante seu preparo. Sempre que possível, o uso de cozinha experimental é de grande valia durante o treinamento;

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 102-104, 2004.

- fornecer cardápios, receitas. A construção de um manual de preparações com boa aceitação mostra-se muito útil. Esta construção pode ser coletiva e adicionar receitas já testadas pelos clientes;
- procurar alternativas para ingredientes que compõem as receitas. Por exemplo, reduzir a quantidade de ovos e/ou de gordura sem prejuízo ao sabor e às características do produto;
- modificações súbitas podem trazer desconforto, como o aumento do consumo de fibras. A introdução gradual atenua esses sintomas;
- durante o acompanhamento, salientar os pontos positivos alcançados e manifestar confiança na habilidade do cliente em continuar modificando a dieta;
- precaver-se do conceito de que recomendações dietéticas são onerosas. Na maioria das vezes, o custo de uma dieta recomendada em hipertensão é similar ao de uma dieta habitual. Observar a sazonalidade de frutas e hortaliças para aproveitar menor custo. Além disso, observar as ofertas na rede de distribuição de alimentos.

Os objetivos do aconselhamento centrados no cliente são: aumentar o conhecimento dos riscos do seu comportamento relacionado à dieta; fornecer conhecimento nutricional; aumentar a confiança na habilidade de ele encarar modificações; aumentar o entendimento da necessidade de adesão por longo prazo. Este tipo de aconselhamento envolve quatro passos[14]: 1) avaliação do estágio atual em que o cliente se encontra face à modificação do comportamento alimentar; 2) aconselhamento personalizado, que saliente os benefícios de se modificar o padrão alimentar; 3) assistência, com metas focadas em passos e claramente definidas. A intervenção dependerá do estágio de modificação em que o cliente se encontra; convém valorizar sentimentos relacionados às modificações dietéticas necessárias e otimismo sobre as chances de sucesso; 4) acompanhamento da manutenção das modificações que, na maioria das vezes, evidencia-se difícil. Permite monitoramento e avaliação da adequação do plano, além de possibilitar prevenção de relapso.

A intervenção comportamental para prevenção e tratamento de hipertensão pode oferecer benefícios e deve ser implantada especialmente em clientes com risco elevado de doença cardiovascular. A implementação das recomendações dietéticas deve ser entendida como um processo, bem como a adoção de estilo de vida adequado, mediante dieta saudável, conforme a recomendação para prevenção e tratamento de hipertensão arterial, geralmente resulta em bem-estar. A adesão às recomendações tem o potencial de melhorar a saúde das pessoas e não só de reduzir a pressão arterial[13]. O custo desse tipo de programa deve ser comparado com os benefícios de prevenir ou de tratar precocemente as doenças crônicas não-transmissíveis e com o custo do tratamento dessas doenças, que pode ser extremamente oneroso ao sistema de saúde[15]. A nutrição tem recebido grande importância na atenção à saúde. O entendimento do impacto do aconselhamento nutricional na prevenção e tratamento de várias doenças tem resultado em maior incorporação da consulta de nutrição à prática clínica[16].

O uso de aconselhamento centrado no cliente promove interação e colaboração entre nutricionista e cliente. Este deve estar ativamente envolvido no desenvolvimento de um plano adequado que inclua estratégias que atinjam as metas propostas. O nutricionista presta assistência a quem queira adquirir conhecimentos, atitudes e habilidades para mover-se no processo de modificação e de adoção de favorável comportamento alimentar[14].

## REFERÊNCIAS

1. Tucker K. Dietary Patterns and Blood Pressure in African Americans. *Nutr Rev* 1999; 57:356-8.
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S *et al.* Residual Life-time Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003-10.
3. Muntne P, HE J, Roccella EJ *et al.* The Impact of JNC-VI Guidelines on Treatment Recommendations in US Population. *Hypertension* 2002; 39:897-902.
4. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High blood Pressure. *JAMA* 2003; 19:2560-72.
5. Beilin LJ, Puddley B, Burke V. Lifestyle and Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12:934-45.
6. Korhonen M, Kastarinen M, Uusitupa M *et al.* The Effect of Intensified Diet Couseling on the Diet of Hypertensive Subjects in Primary Care: a 2-year open Randomized Controlled Trial of Lifestyle Intervention against Hypertension in Eastern Finland. *Prev Med* 2003, 36:8-16.
7. Karanja NM, Obarzanek E, Pao-hwa *et al.* Descritive Characteristics of the Dietary Patterns used in the DASH Trial. *J Am Diet Assoc* 1999; 99:s19-s27.
8. Conlin PR, Chow D, Miller III ER *et al.* The Effect of Dietary Patterns on Blood Pressure Control in Hypertensive Patients: Results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Hypertension* 2000; 13:949-55.
9. Gaugban M. Heart Healthy Eating Self-efficacy. *Top Clin Nutr* 2002; 18:229-44.
10. Nothwehr F, Perkins AJ. Relationships between Comorbidity and Health Behaviors Related Hypertension in NHANES III. *Prev Med* 2002; 66-71.
11. Rueda-Baclig MJ, Florencio CA. Lay Conception of Hypertension and its Significance to Clients and Professionals in Nutrition and Health. *J Hum Nutr Dietet* 2003; 16:457-66.
12. Thedford K. Convincing Patients of the Benefits of Compliance. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:41-2.
13. Windhauser MM, Ernst DB, Karanja NM *et al.* Translating the Dietary Approaches to stop Hypertension Diet from Research to Practice: Dietary and Behavior Change Techniques. *J Am Diet Assoc* 1999; 99:s90-s95.
14. Rosal MC, Ebbeling CB, Lofgren I *et al.* Facilitating Dietary Change: the Patient-centered Couseling Model. *J Am Diet Assoc* 2001; 101:332-41.
15. Premier Collaborative Research Group. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control. *JAMA* 2003; 289:2083-93.
16. Feldman EB. Role of Nutrition in Primary Care. *Nutrition* 2000; 16: 649-51.

# Gastronomia na promoção da saúde dos pacientes hipertensos

## Gastronomy for the health improvement of the hypertensive patient

*Estelamaris Tronco Monego[1], Cinthya Maggi[1]*

**RESUMO**

A história das doenças pôde mostrar poucas vezes, no que tange à epidemiologia das doenças crônicas, evidências tão marcantes na relação entre a hipertensão arterial e os comportamentos alimentares no cotidiano das pessoas. As migrações, as novas tecnologias e a globalização têm modificado profundamente parte desse cotidiano, assumindo um papel preponderante na determinação do comportamento alimentar. Em vista disso, as alterações referentes ao padrão alimentar devem ser levadas em conta na abordagem do portador da hipertensão arterial. No intuito de desmistificar a idéia de "dieta" como uma alimentação restritiva, de paladar ruim e sem atrativos, o artigo propõe a apreensão das técnicas e procedimentos da gastronomia como ferramenta capaz de promover a adesão do paciente à reorientação alimentar. Destaca-se aqui a modificação nas técnicas de cocção dos alimentos, a substituição de ingredientes, a utilização de produtos de composição diversa dos alimentos convencionais, além da utilização de alimentos reconhecidos pela eficácia no tratamento da hipertensão arterial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Gastronomia, hipertensão arterial, alimentação saudável.

**ABSTRACT**

The history of disease could seldom show, when the epidemiology of chronicle diseases is concerned, so expressive evidences of relation between hypertension and the nutritional habits. The immigrations, the new technologies and the globalization have deeply modified the daily routine, playing an important role in the establishment of the nutritional habits. Consequently, these nutritional standard alterations should be considered when the patient is hypertensive. In order to demystify the concept of "diet" as restricted alimentation with terrible taste and unattractive, this essay suggests to take advantage of the know-how and the procedures of the gastronomy as a tool to obtain further patient's compliance to the nutrition re-education. We can point out here the change in the way of cooking food, the replacement of ingredients, the use of products with compositions different from the conventional food, besides those that are known to be efficient in the treatment of hypertension.

**KEY WORDS**

Gastronomy, hypertension, healthy nutrition.

Estudos epidemiológicos associam os níveis de pressão arterial com obesidade, alta ingestão de sódio, o consumo excessivo de álcool e inatividade física, intrinsecamente relacionados ao modo de vida das civilizações e aos hábitos alimentares. A estes, pode-se agregar outros fatores de risco que interagem com a pressão arterial e podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares (DCV), tais como o tabagismo e as dislipidemias[1,2].

A busca por uma vida mais saudável, possibilitada pelo acesso a uma gama variada de produtos, inclui desde a suplementação medicamentosa até estilos de vida mais adequados às novas situações impostas pelas transformações sociais do último século.

1 Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás (UFG).
Correspondência para: Estelamaris Tronco Monego – Universidade Federal de Goiás – Faculdade de Nutrição – Rua 227, quadra 68, s/n, Campus Colemar Natal e Silva – Setor Leste Universitário – Goiânia – GO – CEP 74605-020 – Telefax (62) 202-7831, e-mail: emonego@fanut.ufg.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 105-108, 2004.

O anseio por uma vida saudável inclui mais vigor, menos doenças e melhor qualidade de vida.

A alimentação é um instrumento valioso no alcance dessa meta, uma vez que, potencialmente, apresenta-se tanto como produtora como instrumento de combate de várias doenças, em especial aquelas do grupo das doenças cardiovasculares, incluindo-se aí a hipertensão arterial.

Por um longo tempo, a abordagem da hipertensão arterial através da dieta ocorria pela adoção da dieta do arroz e frutas de Kempner, cuja característica era a utilização do arroz cozido sem sal, associado a quantidades liberadas de açúcar e frutas frescas. Entretanto, pelo seu baixo teor de proteínas e sódio, apresentava difícil adesão do paciente, além de predispor a variadas deficiências nutricionais[3].

O objetivo geral da intervenção nutricional é o de auxiliar o paciente a promover mudanças nos hábitos alimentares, favorecendo o melhor controle metabólico, do peso corporal e da pressão arterial. O bom controle da hipertensão arterial tem uma forte correlação com a adesão a um plano alimentar adequado, sendo este um auxiliar valioso na prevenção e tratamento de suas complicações. Um plano alimentar deve contemplar ajustes na quantidade e na qualidade dos alimentos e refeições, além de orientar quanto à seleção e formas de preparo, enfatizando a importância da arte culinária na promoção da saúde.

As dietas, termo historicamente criado por Hipócrates, vêm sendo alvo de mudanças significativas, buscando não só manter o prazer do consumo dos alimentos e preparações como também atender às restrições impostas pelas patologias apresentadas. O desafio está em associar a expectativa do paciente com a sugestão de pratos saudáveis, nutritivos e saborosos, capazes de responder de forma eficaz no tratamento coadjuvante do paciente[4].

A qualidade do alimento, determinada por sua composição química, por si só, não produz no indivíduo vontade de alimentar-se. É preciso que se utilizem estratégias para tornar os alimentos atraentes. É neste aspecto que se fundamenta a união da arte culinária com a gastronomia. A gastronomia traz a possibilidade de renovação das receitas culinárias com o objetivo de melhora sensorial da dieta, através de técnicas culinárias eficazes, desmistificando a idéia de que dieta é sinônimo de pouca comida, ruim e sem atrativos.

O século XX representa um marco nas modificações alimentares, cujo movimento iniciou-se na Europa, chegando posteriormente às Américas. Até então, a base da alimentação era de grãos, sementes, frutas frescas e oleaginosas, além do baixo consumo de gorduras, que foram gradativamente substituídos por alimentos refinados, com excesso de gorduras e uma alta densidade calórica. A raiz dessa mudança decorre do aprofundamento do conhecimento do valor e função dos alimentos, que encaminhou para opções alimentares tidas como *mais nobres* – os alimentos de origem animal, o que, se por um lado eliminou alguns riscos carenciais, certamente agregou outros[5].

As técnicas de cozimento e de elaboração de receitas contribuíram também, de forma marcante, com a qualidade dos alimentos consumidos. Exemplos são o *fritar*, técnica culinária de cozimento em gordura, cujo resultado é um alimento com alto conteúdo calórico, que deve ser substituída pelo *cozimento a vapor*, que concentra o sabor e diminui a perda de nutrientes por não adicionar água. Outra técnica disponível é o *grelhar*, que identifica a cocção de alimentos por exposição direta ao calor seco e intenso. Como o processo sela os nutrientes, impede a saída do suco do alimento, além de requerer pouca ou nenhuma gordura para obter-se um bom resultado.

Como estratégias adicionais, já é bastante conhecida a substituição do sal por outros temperos isentos de sódio, tais como o limão, alho, cebola, cheiro-verde, orégano e manjericão. Para temperar carnes, a substituição poderá ser feita pela *marinada*, mistura de temperos líquidos utilizados para ressaltar o sabor e amaciar, e cuja composição inclui elementos ácidos, tais como o vinagre, o vinho, a cerveja, o suco de limão ou o iogurte natural.

Outro aspecto importante do padrão alimentar está na inclusão de alimentos *light* e *diet*, que podem trazer benefícios adicionais aos portadores de hipertensão arterial. Os primeiros, pela redução mínima de 25% nos teores de energia, gorduras, colesterol ou açúcar, e os últimos, pela restrição de certos tipos de açúcares, sódio, proteínas etc. Em ambos os casos, cabe a leitura detalhada do rótulo do produto, a fim de verificar sua composição nutricional e possibilidade de utilização. Ressalte-se que portadores de hipertensão arterial, de uma forma geral, devem restringir o uso de alimentos ricos em sal (sódio) e gorduras saturadas. Quando houver obesidade concomitante, cabe restringir ainda os alimentos-fonte de açúcares.

Por fim, ênfase tem sido dada aos alimentos funcionais, conceito que inclui alimentos ou ingredientes que, além de desempenharem suas funções nutricionais básicas, são capazes de produzir efeitos metabólicos e/ou fisiológicos na prevenção e redução dos fatores de risco para enfermidades não-transmissíveis[6]. Os alimentos funcionais incluem, em sua composição, fontes generosas de vitaminas e minerais, também conhecidas como fitoquímicos. Centenas de substâncias fitoquímicas já foram detectadas nos alimentos, a maioria em frutas e vegetais. Ressalte-se que o consumo destes alimentos não deve ser encarado como tratamento de doenças ou como substituto de medicamentos, mas sim como alimentos que fazem bem à saúde e que podem ser incorporados facilmente à dieta do dia-a-dia[7]. Dentre as propriedades dos alimentos funcionais, particularizamos para a sua ação antioxidante, que parece estar relacionada à pressão arterial e aos alimentos com

maior potencial diurético. São exemplos a cebola (quercetina); a cenoura e a abóbora (betacaroteno); o tomate (licopeno); a banana, a cevada, o alho e o mel (oligossacarídeos); o repolho, a couve-flor, a couve e o brócolis da família das crucíferas (compostos sulfurados) e a soja (isoflavonas), dentre outros[8,9].

A utilização dos preceitos da gastronomia a serviço da qualidade de vida do portador de hipertensão arterial inclui, de uma forma resumida, o descrito na Tabela 1.

Philippi[11] sugere uma pirâmide alimentar adaptada à realidade brasileira, distribuída em oito grupos de alimentos a

**Tabela 1** – Sugestões para modificações na dieta usual, com vistas à obtenção de uma alimentação saudável.

| **Recomendação[10]** | **Medidas sugeridas** | **Sugestão de alimentos/preparações** |
|---|---|---|
| Mantenha o peso saudável (IMC > 25 kg/m$^2$) e estável. | Fracione as refeições em até seis vezes/dia.<br>Pratique atividade física.<br>Beba pelo menos dois litros de água ao dia.<br>Saboreie os alimentos. Coma devagar.<br>Pare de comer antes de ficar "cheio". | CM: coalhada com granola e mamão.<br>L1: barrinha de cereal.<br>A: arroz com vagem e cenoura + feijão + frango com suco de laranja + gelatina.<br>L2: suco de frutas + 1/2 pão francês com requeijão *light*.<br>J: sanduíche de frango com ricota e ameixa + salada de frutas.<br>C: suco de maracujá com hortelã. |
| Reduza o sal na elaboração de alimentos; retire o saleiro da mesa; evite usar temperos industrializados. | Utilize de forma restrita as fontes industrializadas de sal (embutidos, conservas, enlatados, defumados e salgados de pacote).<br>Prefira temperos como limão, ervas e especiarias, alho, cebola, salsa e cebolinha.<br>Utilize molho inglês ou de soja.<br>Leia o rótulo dos alimentos industrializados.<br>Se preferir, utilize o sal *light*. | Molho vinagrete com ervas: 1/4 xíc. (chá) de vinagre + 2 colh. (sopa) de água + 1 colh. (sopa) de suco de limão + 1 colh. (sopa) de cebola ralada + 1 tomate picado s/pele e s/sementes + 1 colh. (sopa) de salsa picada + 1 colh. (chá) de orégano + 1 pit. de páprica doce + 1 colh. (chá) de azeite de oliva + pimenta do reino a gosto.<br>Molho ao curry: 1/2 xíc. (chá) de queijo *cottage* + 1/2 pote de iogurte desnatado (100 g) + 1/2 colh. (chá) de *curry* em pó + 1 colh. (sopa) de cebolinha verde. |
| Limite ou elimine as bebidas alcoólicas. | Substitua por água, sucos de frutas, chás e refrigerantes dietéticos. | *Shake* de frutas; suco de melancia + alecrim; suco de abacaxi + água de coco; chá gelado com polpa de frutas. |
| Substitua doces e derivados do açúcar utilizados em sobremesas. | Utilize frutas (preparadas em molhos, cremes ou saladas); gelatina e sorvetes à base de purê de frutas e iogurte. Polvilhe com gergelim ou granola. | Salada de frutas frescas e secas (damasco/ameixa).<br>Sorvete dietético com *coulis* de frutas. |
| Inclua pelo menos cinco porções de frutas/verduras no plano alimentar diário, com ênfase nos vegetais verdes ou amarelos e frutas cítricas. | Faça um *mix* de saladas com frutas e verduras e utilize molhos magros para servir de acompanhamento.<br>Alterne a cor das verduras e frutas consumidas para atender aos requerimentos dos fitonutrientes e fibras.<br>Faça molhos à base de vegetais liquidificados como abóbora, cenoura e batata.<br>Polvilhe germe de trigo sobre as preparações assadas. | Salada de folhas verdes + manga + rabanete; molho para temperar: 1 colh. (chá) de azeite + 1 colh. (sopa) de suco de laranja; frango grelhado com suco de laranja; peixe com frutas grelhadas. |
| Opte por alimentos com reduzido teor de gordura e, preferencialmente, do tipo mono ou poliinsaturada. | Prefira alimentos com alta densidade nutricional (leite e frutas, por exemplo) aos com alta densidade de energia (frituras, por exemplo).<br>Utilize alimentos industrializados *light* (com redução da gordura total).<br>Reduza o óleo das preparações substituindo-o por molhos e marinadas.<br>Prefira azeite de oliva como fonte de gordura e margarina *light* para o café da manhã. | Filé de frango marinado e grelhado; peixe com legumes ao forno em *papillote*; bolo de carne magra e milho; macarrão com molho branco *light*; bolo com cobertura de ricota batida com leite desnatado, baunilha e adoçante. |
| Mantenha uma ingestão adequada de cálcio. | Use produtos lácteos (leite, queijo, coalhada, ricota, iogurte), preferencialmente desnatados.<br>Vegetais verde-escuros.<br>Use sementes de gergelim. | Brócolis com queijo *cottage* e gergelim; salada de couve com laranja em cubos.<br>Mingau de aveia; creme de legumes com iogurte. |
| Identifique formas prazerosas de preparo para cada um dos alimentos. | Prepare vegetais em suflês ou em massas de panquecas; frutas assadas com adoçante; carnes com suco de frutas; milanesas no forno. Utilize alternadamente as preparações assadas, cruas, grelhadas etc. Adicione hortaliças variadas a massas e ao arroz. | Suflê de cenoura + chuchu + brócolis; maçãs com laranjas assadas no forno; frango ao molho de laranja ou maracujá; salmão grelhado com ervas e legumes; macarrão com legumes. |

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 105-108, 2004.

serem consumidos ao longo do dia: cereais (cinco a nove porções), frutas (três a cinco porções), hortaliças (quatro a cinco porções), leite (três porções), carnes e ovos (uma a duas porções), leguminosas (uma porção), gorduras (uma a duas porções) e açúcares (uma a duas porções). A vantagem desse guia alimentar está na possibilidade de compor o cardápio diário considerando as preferências pessoais, além dos fatores já listados anteriormente.

Cada vez mais a busca por uma vida saudável vem-se fazendo presente nos anseios da maioria das pessoas. Modificar a alimentação, buscando formas mais saudáveis de preparar os alimentos é uma atitude que envolve preferências pessoais, motivação e poder aquisitivo. Cabe ao profissional de saúde utilizar essas ferramentas a fim de otimizar a resposta de seu paciente ao tratamento instituído.

## REFERÊNCIAS

1. Monteiro CA (org). Velhos e novos males da saúde no Brasil. *A evolução do país e suas doenças*. São Paulo: Hucitec/NUPENS/USP, 1995.
2. Organização Mundial da Saúde. Sociedade Internacional de Hipertensão. Diretrizes para o manuseio da hipertensão. *Jr Hypert* 1999; 17:159-83.
3. Monego ET. Alimentação e doenças cardiovasculares *In*: Porto CC (org) *Doenças do Coração. Prevenção e Tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; p. 112-18.
4. Jaeger W. A Medicina como Paidéia *In*: Jaeger W. Paidéia. *A formação do homem grego*. São Paulo: Martins Fontes/UNB, 1986; p. 687-725.
5. Sorcinelli P. Alimentação e Saúde *In*: Flandrin J-L, Montanari M. (org). *História da Alimentação*. 3ª ed. São Paulo: Estação Liberdade Editora, 1998.
6. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria 389 de 30 de abril de 1999 disponível em www.saude.org capturado em 02/04/2004.
7. Drummond KE, Brefere LM. *Nutrition for Foodservice and Culinary Professionals*. USA: Wiley, 2000; p. 222-23; 353-98.
8. Jones PJ. Functional Foods – More than just Nutrition. *Can Med Assoc* 2002; 166:12.
9. Milner JA. Functional Foods: the US Perspective. *Amer Journal Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1654S-9S.
10. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras sobre Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* (São Paulo) 2001; 77(suppl 3):1-48.
11. Philippi ST. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Rev Nutrição* (Campinas) 1999; 12 (1):65-80.

# Potássio, cálcio, magnésio e hipertensão arterial

## Potassium, calcium, magnesium and hypertension

*Paulo César B. Veiga Jardim[1], Estelamaris Tronco Monego[2], Márcia Armentano Clark Reis[3]*

**RESUMO**

O potássio (K), cálcio (Ca) e magnésio (Mg) são importantes moduladores na resposta pressórica ao sódio. O K é o principal cátion intracelular, e sua ingestão adequada (4,7 g/dia) contribui para a manutenção dos níveis normais da pressão arterial (PA), reduzindo os efeitos adversos do consumo de sal, diminui o risco de litíase renal e, provavelmente, da perda de massa óssea. Dietas ricas em K podem exercer papel na prevenção e tratamento da HA. Vegetais verdes, frutas, batatas, leite, água de coco e feijão são fontes ricas em K. O Ca, principal constituinte dos ossos e dentes, tem papel controverso nos níveis de PA, parecendo haver correlação entre HA e dietas com menos de 600 mg/dia de Ca. Suas principais fontes são o leite e derivados, vegetais verdes, sardinhas e mariscos. Alguns estudos buscam estabelecer uma correlação entre o Mg e a PA. Dietas ricas em Mg parecem diminuir a PA apenas em pacientes com hipomagnesemia. Suas principais fontes são também os produtos lácteos e os vegetais verde-escuros. A recomendação atual para os hipertensos é uma reorientação alimentar para uma dieta rica desses minerais, não sendo indicada reposição medicamentosa.

**PALAVRAS-CHAVE**

Hipertensão arterial, eletrólitos e hipertensão, potássio, cálcio, magnésio e hipertensão.

**ABSTRACT**

Potassium (K), Calcium (Ca) and Magnesium (Mg) are important modulators in the pressure response to sodium. Potassium is the main intracellular cation and adequate ingestion (4.7 g/day) contributes to maintain blood pressure (BP) at normal levels, by reducing the adverse effects of salt consumption. It also helps to decrease the risk of renal lithiasis and, probably, of bone mass loss. Potassium-rich diets can play a role in preventing and treating hypertension. Green vegetables, fruit, potato, milk, coconut water and beans are rich sources of K. Ca, the main element in bones and teeth, plays a controversial role with regards to BP levels. There seems to be a correlation between hypertension and diets containing less than 600 mg/day of Ca. The main sources of calcium are milk and dairy products, green leafy vegetables, sardines and selected seafood. Some studies are seeking to establish a correlation between Mg and BP. Magnesium-rich diets seem to lower BP only in those patients with hypomagnesemia. The main sources for Mg are also dairy products and dark green vegetables. The current recommendation for hypertensive patients is to change their diet in order to include these minerals. Non-dietary supplementation is not indicated.

**KEY WORDS**

Hypertension, electrolytes and hypertension, potassium, calcium, magnesium and hypertension.

1 Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Goiás (UFG).
1, 2 Liga de Hipertensão Arterial da UFG.
2, 3 Faculdade de Nutrição da UFG.
Correspondência para: Paulo C. B. V. Jardim, Rua 115-F, 135 – Setor Sul – Goiânia – GO – CEP 74085-300, e-mail: fujardim@zaz.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 109-111, 2004.

Os minerais são classificados em macro e microminerais, estando no primeiro grupo, entre outros, o sódio, o cálcio, o potássio e o magnésio por apresentarem, individualmente, valores superiores a 0,05% do peso corporal[1].

O sódio é o principal cátion do líquido extracelular, funcionando como regulador osmolar, do pH e do volume dos líquidos corpóreos. As necessidades diárias de sódio para uma pessoa adulta vão de 1.100 a 3.300 mg, e sua presença é abundante na maioria dos alimentos, exceto nas frutas. Acrescente-se a isso a adição intencional de sal de cozinha, o cloreto de sódio (NaCl) aos alimentos, que aumenta ainda mais o seu teor na dieta[1,2].

Em cada grama de NaCl, 40% representam o sódio, e seu uso está disseminado na dieta habitual, seja através do uso de alimentos com alto teor de sódio ou de acréscimos feitos no processamento dos alimentos em nível industrial (conservas, picles, embutidos, enlatados, defumados) ou doméstico (adição de caldo concentrado de carne, tempero completo, saleiro etc.)[2].

A importância dos cuidados com a ingestão de sódio como um dos pontos importantes no controle da hipertensão arterial é destaque em outro artigo deste número da Revista, valendo lembrar, entretanto, que a resposta pressórica à ingestão de sódio depende da presença de outros componentes da dieta, especialmente de potássio e cálcio[3].

Neste artigo, estaremos detidos exclusivamente nos aspectos relacionados ao potássio, cálcio e magnésio.

O potássio é o principal cátion do líquido intracelular, e sua função está relacionada à regulação da osmolaridade, do pH e transferência pela membrana celular[1].

Estudos têm demonstrado que a ingestão inadequada de potássio aumenta o risco cardiovascular, associado à evidência de que há uma relação inversa entre a ingestão de sódio e potássio, provavelmente pela resposta de aumento da natriurese[4].

A ingestão adequada de potássio é de 4,7 g/dia para indivíduos adultos. Este nível de ingestão contribui para a manutenção dos níveis pressóricos normais, reduz os efeitos adversos do consumo de sal na pressão arterial, diminui o risco de litíase renal e possivelmente a perda de massa óssea[5].

Os vegetais e frutas são boas fontes desse mineral, especialmente quando consumidos crus.

Dietas ricas em potássio parecem exercer um papel importante na prevenção e tratamento da hipertensão arterial, além de possibilitar sua reposição em pacientes em uso de diuréticos. Produto da relação inversamente proporcional Na/K, a alta ingestão de potássio aumenta a excreção de sódio.

A suplementação medicamentosa não é recomendada, devido à correlação entre excesso de potássio e danos cardiovasculares e a redução pouco significativa da pressão arterial que ela promove[6].

O uso de substitutos do sal contendo cloreto de potássio, em substituição ao cloreto de sódio, pode ser recomendado como forma de suplementação de potássio, embora alguns deles tenham a palatabilidade como fator limitante. O emprego desses substitutos de sal em pacientes hipertensos com diminuição da função renal, especialmente se diabéticos e em uso de inibidor da ECA, diuréticos poupadores de potássio e antagonista do receptor $AT_1$ da AII, deve ser criterioso devido ao risco de hiperpotassemia[7].

**Fontes alimentares de potássio**

Feijões, ervilha, soja, germe de trigo, vegetais verde-escuros, banana, melão, cenoura, laranja, frutas secas, beterraba, tomate, leite, batata inglesa e água de coco.

*Fonte: FRANCO[8]*

O cálcio é o principal constituinte dos ossos e dentes, além de ter papel relevante no transporte de íons através da membrana celular. A necessidade nutricional de cálcio é de 800 a 1.300 mg/dia, porém algumas vezes é de difícil obtenção quando se fazem restrições severas de sódio na dieta.

**Fontes alimentares de cálcio**

Leite e derivados (iogurte, coalhada, queijos), vegetais verdes (couve, mostarda, brócolis), sardinhas e mariscos.

*Fonte: FRANCO[8]*

O cálcio tem papel controverso nos níveis pressóricos. Parece haver uma correlação entre hipertensão arterial e dietas contendo menos de 600 mg de cálcio/dia, sendo que o aumento dos níveis de cálcio parece reduzir a pressão arterial[9].

A suplementação de cálcio pela dieta contribui de forma modesta para a redução da pressão arterial, porém dietas com excesso de cálcio podem induzir a formação de cálculos renais. Mulheres pós-menopausadas, de maior risco cardiovascular e com uma tendência a desenvolver osteoporose, merecem especial atenção na recomendação de aumento da ingestão de cálcio na dieta[10].

Estudo recente busca estabelecer uma correlação entre a ingestão de magnésio e a pressão arterial. Esta preocupação parece estar relacionada ao fato de que pacientes hipertensos com hipomagnesemia, quando tratados com dieta rica em magnésio, apresentam redução dos níveis pressóricos, o que não ocorre com aqueles com níveis normais de magnésio[5]. Algumas evidências indicam que pessoas que adotam um padrão alimentar vegetariano, em que o conteúdo de magnésio é elevado, parecem ter uma pressão arterial menor do que não-vegetarianos. Porém, a presença de outros nutrientes relacionados à resposta

pressórica, como, por exemplo, as fibras da dieta e o potássio, também presentes nesse tipo de alimentação, servem como variáveis de confusão nesta afirmação.

A ingestão diária recomendada de magnésio é de 280 a 350 mg. As principais fontes alimentares são os cereais, vegetais verde-escuros, castanhas, produtos lácteos, figo e maçã.

| Fontes alimentares de magnésio |
|---|
| Cereais, vegetais verde-escuros, castanhas, figo, maçã e produtos lácteos. |

*Fonte: FRANCO*[8]

Como não há estudos conclusivos sobre a necessidade de suplementação da dieta do hipertenso com potássio, cálcio e magnésio, essa suplementação deve ser atingida por meio de fontes alimentares. Uma dieta variada, com frutas, verduras e laticínios com baixo teor de gordura, que apresenta quantidades apreciáveis de cálcio, magnésio e potássio, proporciona efeito favorável em relação à redução da pressão arterial e ao acidente vascular encefálico[7,11-13].

Medidas associadas, como, por exemplo, o estímulo a um consumo diário de frutas e verduras (fontes de potássio, magnésio e fibras) e de derivados do leite (fontes de cálcio) são uma alternativa factível e de boa adesão. O estudo norte-americano D.A.S.H. (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) comparou o efeito de padrões diferentes de dieta, e o resultado evidencia uma resposta bastante favorável ao grupo que consumiu esses alimentos, especialmente se agregado a quantidades reduzidas de sal na dieta[14-16].

## REFERÊNCIAS

1. Shils ME, Olson JA, Shike M (ed). *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Londres: Willians & Wilkins, 1998, 1951p.
2. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Estudo nacional da despesa familiar. Tabela de composição de alimentos.* IBGE. Rio de Janeiro, 1978, 122p.
3. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure. *BMJ* 1988; 297:319-28.
4. Whelton PK, Je J, Cutler JA *et al.* Effects of Oral Potassium on Blood Pressure: Meta-analysis of Randomized Controled Clinical Trials. *JAMA* 1997; 277:1624-32.
5. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Food and Nutrition Board.*: National Academy Press. Washington, DC, 2004. Disponível em: http://nap.edu.
6. McAlister FA, Levine N, Zarnke KB *et al.* The 2000 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension: Part One – Therapy. *Can J Cardiol* 2001; 17(5):543-59.
7. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes brasileiras sobre hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77 (supl.3):1-48.
8. Franco G. *Tabela de composição química dos alimentos.* 9ª ed. Atheneu, Rio de Janeiro, 1987; 307p.
9. Hatton DC, McCarron DA. Dietary Calcium and Blood Pressure in Experimental Models of Hypertension. A Review. *Hypertension* 1994; 23:513-30.
10. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The Influence of Dietary and Nondietary Calcium Supplementation on Blood Pressure – an Updated Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Hypertens* 1999; 12:84-92.
11. World Health Organization. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases.* Geneva, 2003 (WHO Technical Report Series, 916).
12. Kjeldsen SE, Erdine S, Farsang C *et al.* European Society of Hypertension Scientific Newsletter. Update on Hypertension Management. *Jr Hypertension* 2002; 20 (1):153-5.
13. Hermansen K. Diet, Blood Pressure and Hypertension. *Br J Nutr* 2000; 83 (suppl 1):S113-9.
14. Sacks FM *et al.* Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. Dash-sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344 (1):3-10.
15. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E *et al.* For the DASH Collaborative Research Group. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
16. National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute. The DASH Diet. *NIH* 1999; 99:4062.

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 112-114, 2004.

# Álcool, hipertensão arterial e doença cardiovascular

## Alcohol, Hypertension and Cardiovascular Disease

*Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza*[1], *Geraldo Francisco do Amaral*[2]

**RESUMO**

A ingestão de bebidas alcoólicas foi descrita como um hábito saudável por vários cientistas no decorrer dos séculos. Dados de estudos epidemiológicos atuais apontam para uma relação inversa entre o consumo moderado de álcool e a morbimortalidade cardiovascular. Os mecanismos propostos para a ação benéfica do álcool referem-se principalmente ao aumento do HDL colesterol, ação antioxidante e antiinflamatória e diminuição do fibrinogênio. Entretanto, devemos considerar que existem riscos associados à ingestão de etanol, como é o caso do alcoolismo. As evidências disponíveis não permitem a recomendação da ingestão de bebidas alcoólicas como uma opção terapêutica, cabendo ao profissional de saúde orientar as quantidades adequadas para aqueles que já possuem esse hábito.

**PALAVRAS-CHAVE**

Álcool, hipertensão, doença cardiovascular.

**ABSTRACT**

Alcohol intake has been described as a salutary habit in the last centuries by several scientists. Data from epidemiologic studies indicate an inverse relationship between moderate drinkers and cardiovascular morbidity/mortality. The proposed mechanisms for these benefits refer to the antioxidant and anti-inflammatory properties of alcohol, fibrinogen decrease and rise of HDL-C. We should however consider the risks associated with alcohol beverage.

Alcohol intake should not be considered as a therapy for cardiovascular diseases, and health professionals should focus their actions informing the correct amount to those who are already drinkers.

**KEY WORDS**

Alcohol, hypertension, cardiovascular diseases.

Através dos séculos, a ingestão de bebidas alcoólicas, principalmente o vinho, tem sido considerada um hábito importante para a boa saúde. Hipócrates ilustrou o valor do vinho considerando-o como sendo vital para uma dieta saudável. Paracelsus, no século XVI, escreveu: "se o vinho é nutritivo, medicamento ou veneno, é uma questão de quantidade". Louis Pasteur citou a ingestão de vinho como o mais saudável e higiênico dos hábitos.

O século XX testemunhou a publicação de uma série de dados que mostraram uma relação entre o consumo de vinho e outras bebidas alcoólicas com as doenças cardiovasculares, sugerindo que a ingestão em grande quantidade e a abstenção se associaram à maior mortalidade cardiovascular (CV), e a ingestão moderada de álcool, com menor mortalidade CV[1].

As evidências epidemiológicas atuais parecem sustentar uma relação inversa entre o consumo moderado de álcool e o risco cardiovascular; por outro lado, o consumo "pesado" está associado com aumento no risco de acidente vascular encefálico, aumento nos níveis pressóricos, aguda ou cronicamente, e o aumento da prevalência e da incidência de hipertensão arterial (HA). O álcool pode causar ainda atenuação da potência anti-hipertensiva das drogas. O efeito indesejado sobre a pressão arterial é revertido em média duas semanas após a diminuição do hábito de beber[2,3].

A ingestão de bebidas alcoólicas é graduada pelo *National Center of Health Statistics* da seguinte forma:

- Abstinência total (*Lifelong abstinence*): menos que 12 doses em toda a vida.

1 Liga de Hipertensão Arterial. Faculdades de Medicina, Nutrição e Enfermagem. Universidade Federal de Goiás (UFG).
2 Disciplina de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFG.
Correspondência para: Weimar Kunz S.B. de Souza, Rua T-48, número 100, apto. 500, Setor Oeste, Goiânia – GO – CEP 74140-130, e-mail: wsebba@uol.com.br

- Abstinência parcial (*Non-lifelong abstinence*): menos que 12 doses no último ano, porém mais que 12 doses em toda a vida.
- Consumidor infreqüente: até duas vezes na semana.
  - → Leve: uma a duas doses por dia;
  - → Moderado: três a quatro doses por dia;
  - → Pesado: cinco ou mais doses por dia.
- Consumidor regular: bebe mais que duas vezes por semana.
  - → Leve: uma a duas doses por dia;
  - → Moderado: três a quatro doses por dia;
  - → Pesado: cinco ou mais doses por dia.

Os efeitos protetores do consumo moderado de álcool sobre o sistema cardiovascular ainda permanecem incertos; sabe-se, entretanto, que, em estudos experimentais, ocorre um aumento no HDL, diminuição nos níveis de fibrinogênio e dos marcadores inflamatórios[4]. Questiona-se ainda se as ações benéficas seriam restritas ao vinho ou se aplicariam às bebidas alcoólicas em geral, dependendo mais da quantidade de etanol ingerido. Postula-se que o principal efeito protetor cardiovascular associado ao consumo de álcool se relacione ao aumento do HDL colesterol, sendo que esse efeito não é exclusivo do vinho. Outros efeitos associados incluem diminuição da agregação plaquetária e a atuação nos marcadores de inflamação, como proteína C reativa (PCR), proteína quimiostática dos monócitos (MCP-1) e inibição do número de leucócitos polimorfonucleares (PMN). Argumenta-se ainda que o vinho tinto seja rico em substâncias antioxidantes, como os flavonóides, sendo estes também encontrados em menor proporção em outras bebidas[5].

Em estudo com dados do *Copenhagen City Heart Study,* os autores encontraram que, quando se compara com abstêmicos, a ingestão de bebidas alcoólicas em quantidade leve ou moderada associou-se a menor mortalidade cardiovascular e, quando comparada a ingesta de vinho com outras bebidas quanto ao risco de mortalidade CV e total, os benefícios foram maiores com o primeiro ($p < 0,001$) (Figura 1)[6].

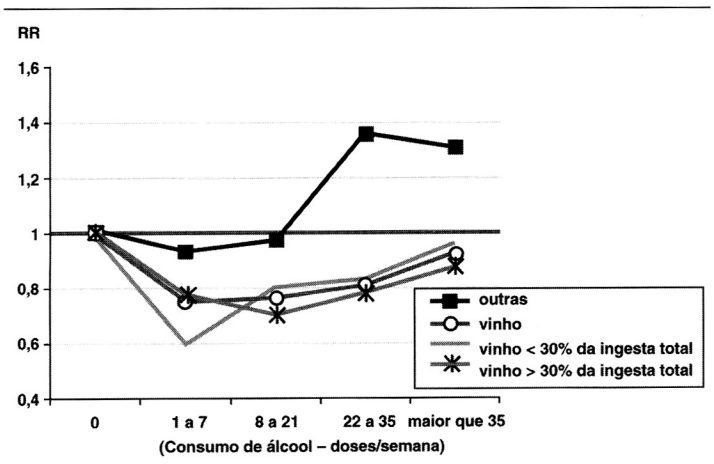



**Figura 1**. Risco Relativo (RR) para Mortalidade por todas as Causas = 1 para os abstêmicos. Ajustado para idade, sexo, nível educacional, tabagismo, atividade física e índice de massa corporal (IMC).

Deve-se levar em consideração, entretanto, que as pessoas com hábito de ingestão moderada de vinho pertencem a uma classe socioeconômica mais elevada, com tendência a maior adesão aos hábitos de vida saudáveis e menor prevalência de tabagismo, podendo, portanto, haver vieses de confusão na análise do fator protetor do vinho e outras bebidas alcoólicas[7].

Feitas todas essas considerações em relação ao tipo de bebida, à quantidade e aos supostos mecanismos protetores do álcool, vale citar que diversas são as evidências epidemiológicas associando a ingestão de vinho ou álcool em longo prazo e em quantidade moderada com benefícios em relação à morbi-mortalidade cardiovascular, melhora na sensibilidade à insulina e ainda uma possível diminuição da incidência de diabetes tipo 2.

Em estudo prospectivo longitudinal de 4.247 homens e mulheres com mais de 65 anos e sem doença cardiovascular, o consumo de álcool de uma a seis doses por semana associou-se a uma espessura menor da camada íntima e média na carótida comum, quando comparados aos abstêmicos; entretanto, os consumidores de mais de 14 doses por semana tiveram maior espessura, denotando assim um fator de proteção para doença aterosclerótica carotídea, dependente da dose ingerida[4].

Agudamente, o álcool leva ao aumento na resistência à insulina, provavelmente em decorrência de uma diminuição do número de receptores de insulina disponíveis. Paradoxalmente, alguns estudos encontraram menor incidência de diabetes tipo 2 em consumidores leves/moderados de álcool [*Osaka Health Study* (23 a 40 gramas de álcool/dia), *British Regional Heart Study* (18 a 48 gramas de álcool/dia)]. Postula-se que a exposição repetida ao álcool leve a uma resposta adaptativa de *up-regulation* do número de receptores de insulina, explicando a curva em "U" encontrada nesses estudos[8].

Em uma análise dos dados do NHANES III *(National Health and Nutrition Survey III),* de 18.162 adultos, em que foi feita a correlação entre a quantidade de bebida alcoólica ingerida e prevalência e controle da HA e do colesterol, os autores concluíram que a prevalência de HA foi menor entre os consumidores leves infreqüentes ou regulares, maior entre os consumidores regulares moderados e pesados e infreqüentes nos pesados. Não houve, nessa análise, diferença significativa entre os grupos quanto ao nível de colesterol[9].

Em análise de dados do *Physicians' Health Study,* em que 88.882 homens forneceram informações sobre a quantidade de álcool ingerida, foram selecionados 14.125 que apresentavam história pregressa de hipertensão arterial e sem antecedentes de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, câncer ou doença hepática. Após seguimento de 5,4 anos, os autores observaram que, comparada a abstenção com a ingestão de uma dose de bebida alcoólica semanal ou diária, houve redução da mortalidade cardiovascular para RR 0,61 (95% IC 0,49 – 0,77) e

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 112-114, 2004.

0,56 (95% IC 0,44 – 0,71), respectivamente. O mesmo aconteceu em relação à mortalidade total. Por outro lado, os autores lembram que existe um aumento da mortalidade por causas não-circulatórias associada ao hábito da ingestão de álcool[10].

## CONCLUSÃO

As evidências disponíveis não permitem e não devem ser utilizadas para recomendar a ingestão de bebidas alcoólicas como uma opção terapêutica. As razões para a abstenção são pessoais e devem levar em consideração a crença religiosa, história familiar e pessoal de alcoolismo, poder aquisitivo, paladar e efeitos indesejados relacionados ao álcool. Há que se considerar sempre o risco de alcoolismo associado à ingestão do etanol.

Para aqueles que já possuem o hábito de beber, deve-se recomendar a ingestão em quantidade leve a moderada, limitando a ingestão a 30 mL/dia de etanol para os homens e 15 mL/dia para as mulheres, o que corresponde aproximadamente a 720 mL de cerveja, 240 mL de vinho e 60 mL de bebida destilada. Para aqueles que não conseguem respeitar esses limites, deve-se estimular o abandono desse hábito[11].

## REFERÊNCIAS

1. Goldfinger TM. Beyond the French Paradox: The Impact of Moderate Beverage Alcohol and Wine Consumption in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Cardiol Clin* 2003; 21:449-57.
2. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17:151-83.
3. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21:1011-53.
4. Mukamal KJ, Kronmal RA, Mittleman MA, O'Leary DH, Polak JF, Cushman M, Siscovick DS. Alcohol Consumption and Carotid Atherosclerosis in Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:2252-9.
5. Chung BH, Doran S, Liang P, Osterlund L, Cho BHS, Oster RA, Darnell B, Franklin F. Alcohol-mediated Enhancement of Postprandial Lipemia: a Contributing Factor to an Increase in Plasma HDL and a Decrease in Risk of Cardiovascular Disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:391-9.
6. Gronback M, Becker U, Johansen D, Gottshau A, Schonor P, Hein HO *et al.* Type of Alcohol Consumed and Mortality From all Causes, Coronary Heart Disease, and Cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133:411-9.
7. Mortensen EL, Jensen HH, Sanders SA, Reisnish JM. Better Psychological Functioning and Higher Social Status May Largely Explain the Apparent Health Benefits of Wine. *Arch Intern Med* 2001; 161:1844-8.
8. Zilkens RR, Puddey LB. Alcohol and Type 2 Diabetes – Another Paradox? *J Cardiovascular Risk* 2003; 10:25-30.
9. Alcohol Use and Cardiovascular Diseases Preventive Services. *J Cardiovascular Risk* 2003; 10:221-5.
10. Malinski MK, Sesso HD, Jimenez FL, Buring JE, Gaziano M. Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease Mortality in Hypertensive Men. *Arch Intern Med* 2004; 164:623-8.
11. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2002; 09:358-408.

# Benefícios da atividade física na hipertensão arterial e orientações práticas

## Benefits from physical activity in hypertension and practical recommendations

*Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza*[1]

A adoção de um estilo de vida saudável está intimamente relacionada à melhora da qualidade de vida e interfere de forma positiva no controle dos fatores de risco cardiovascular. Falar em estilo de vida saudável pressupõe no mínimo uma alimentação balanceada e a prática regular de atividade física; portanto, as orientações não-farmacológicas das mais diversas patologias firmam-se nestes pilares.

Contraditoriamente a tantas evidências de benefícios relacionados à atividade física contínua e regular, o que se observa é uma elevada prevalência de sedentarismo, assim como de obesidade, intolerância à glicose, dislipidemias, ou seja, fatores comumente associados à síndrome hipertensiva e definitivamente interligados. Na região Centro-Oeste, investigamos 2.912 pessoas com idade média de 41,5 anos e encontramos prevalência de 35,5% de hipertensão arterial, 31,6% e 14,2% de sobrepeso (obesidade I) e obesidade (obesidade II e III) respectivamente, circunferência da cintura aumentada ou muito aumentada em 42,5% da população estudada, tabagismo em 21,1% e sedentarismo em 61,9%.

Diversos são os relatos demonstrando o papel do exercício na prevenção da morbimortalidade cardiovascular (CV):

- A capacidade física em homens, mensurada no teste ergométrico através do equivalente metabólico (MET), representa um importante preditor de mortalidade tanto para a população saudável como para os portadores de doenças CV. Para cada aumento de 1 MET (3,5 $mLO_2$/kg/min) na capacidade física, observa-se um incremento de 12% na sobrevida em seguimento de 6,2 ±3,7 anos.

- Em *follow-up* de 12 anos numa população de 707 homens divididos em dois grupos de acordo com a distância percorrida em caminhadas diárias, observou-se que aqueles que tinham o hábito de caminhar menos que uma milha/dia (1,6 km) apresentaram mortalidade de 40,5% *versus* 23,8% daqueles que caminhavam mais que 2 milhas/dia ($p < 0,01$), demonstrando relação inversa entre a intensidade do exercício e mortalidade.

- Em população de 6.017 japoneses normotensos, sexo masculino, com índice de massa corporal (IMC) menor que 24, o hábito da caminhada para o trabalho com duração maior que 20 minutos em seguimento de dez anos foi capaz de prevenir um caso de hipertensão em cada 26,3 homens.

- Também ficou bem demonstrada a prevenção ao aparecimento de diabetes melito (DM) tipo II em pacientes intolerantes à glicose quando foram submetidos a mudanças no estilo de vida que incluíam aconselhamento alimentar, perda de peso e atividade física, o que resultou em uma redução de 58% na incidência de diabetes após 3,2 anos de seguimento. A pressão arterial também apresentou resultados favoráveis quando comparado o grupo-intervenção com o grupo-controle (média sistólica: - 5 mmHg x - 1 mmHg $p < 0,007$; média diastólica: - 5 mmHg x - 3 mmHg, $p < 0,02$ respectivamente). É interessante ressaltar ainda que a mudança no estilo de vida mostrou-se mais eficiente na redução da incidência de DM tipo II mesmo quando comparada com tratamento medicamentoso com metformina.

Outro ponto que merece destaque é o papel do exercício na redução das cifras pressóricas. Estudos epidemiológicos têm demonstrado de forma consistente uma associação inversa entre atividade física e hipertensão. A redução da pressão arterial ocorre mesmo com atividades leves (três sessões semanais com 20 minutos de duração) tanto em hipertensos como em normotensos, sendo mais eficiente no primeiro grupo. Vários são os mecanismos envolvidos no efeito hipotensor do treinamento físico: atenuação do estímulo simpático, redução nos níveis plasmáticos de norepinefrina, aumento das vias antioxidantes na vasculatura, aumento na liberação de óxido nítrico com conseqüente vasodilatação e diminuição dos níveis de LDL oxidado. Os resultados tornam-se mais evidentes a partir da décima semana de treinamento, com pequenos ganhos adicionais subseqüentes.

Em metanálise recente de 54 estudos randomizados com 2.419 participantes, Whelton *et al.* concluíram que o exercício aeróbio levou à redução significativa tanto da pressão sistólica como da diastólica (- 3,84 mmHg e - 2,58 mmHg respectivamente).

O exercício físico também desempenha um papel fundamental no controle do peso, e sabemos que a associação entre sobrepeso/obesidade e hipertensão é nítida e se reveste de grande

1 Liga de hipertensão arterial – Universidade Federal de Goiás.
Correspondência para: Weimar Kunz S.B. de Souza, Rua T-48, 100, apartamento 500. Setor Oeste – Goiânia – GO – CEP 74140-130, e-mail: wsebba@uol.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 115-116, 2004.

importância tanto pela elevada prevalência (34% da população adulta americana com sobrepeso e 27% com obesidade) como pela quantidade de fatores de risco associados que acometem esse grupo de pacientes. Os estudos que estabeleceram a redução no peso como meta do tratamento não-farmacológico comprovaram a eficiência dessa medida na redução da pressão arterial e utilizaram o estímulo à prática regular de exercícios como uma parte da estratégia para atingir o controle ponderal. Recentemente, o Programa de Prevenção de Diabetes (*Diabetes Prevention Program* – DPP), estabelecendo como meta a redução de pelo menos 7% do peso corpóreo e no mínimo 150 min/semana (700 cal/semana) de atividade física para todos os participantes do protocolo, também atingiu resultados significativos nos controles glicêmico, lipídico e pressórico.

A atividade física deverá ser avaliada e prescrita em termos de intensidade, freqüência, duração, modo e progressão. A intensidade pode ser definida em termos relativos ou absolutos. A absoluta é expressa em METs (1 MET = 3,5 mLO2/kg/min), e a relativa se refere à porcentagem da potência aeróbia máxima mantida durante o exercício, podendo utilizar a freqüência cardíaca máxima (FCmax) ou VO2 máximo (VO2max) para a prescrição. Exercícios de leve intensidade (20% a 39% do VO2max ou 35% a 54% da FCmax) e de moderada intensidade (40% a 59% do VO2max ou 55% a 69% da FCmax), com freqüência de pelo menos três vezes por semana e duração de 30 a 60 minutos, mostraram-se eficazes na redução das cifras tensionais. Para aqueles que não conseguem sustentar a atividade física por 30 a 60 minutos, é interessante ressaltar que o exercício pode ser realizado de forma intermitente, o que permitiria atingir a meta proposta. A modalidade deverá ser orientada de acordo com as preferências individuais, evitando o estresse ortopédico e respeitando as limitações impostas pela idade. Os exercícios resistidos de intensidade leve (40% a 60% da carga voluntária máxima), com um número maior de repetições, parecem ter efeito benéfico na pressão arterial em longo prazo, além dos benefícios comprovados sobre o sistema osteomuscular, podendo, portanto, ser utilizados na prescrição para o hipertenso desde que estejam sempre associados aos exercícios aeróbios.

Nos anos 1998, 1999 e 2000, a Universidade Federal de Goiás participou da coordenação técnica e científica de uma atividade realizada há mais de dez anos no Estado de Goiás e que consiste em caminhada de 310 km percorridos em cinco dias (média de 9 horas/dia). A Caminhada Ecológica ocorre no mês de julho, e 25 atletas são selecionados todos os anos para realizar o percurso. Após os cinco dias de caminhada, observamos diminuição do duplo produto e aumento da distância percorrida e do VO2max no teste ergométrico máximo, diminuição nos níveis de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides. Não houve alteração no peso e na glicemia de jejum. Mas talvez o mais interessante é que, nesses três anos, pudemos conhecer um dos participantes, que, em 1998, estava com 65 anos de idade e que completou o percurso sem dificuldades nas três edições do evento. O senhor A. C. tinha na época um IMC de 22, pressão arterial, perfil lipídico e glicemias normais e teve como hábito durante toda a vida a prática regular de caminhadas.

## REFERÊNCIAS

1. Jardim PCBV, Peixoto M, Monego E, Miranda A, Costa C, Moreira H, Couto PV, Barroso W, Scala L, Araujo J, Fontes J. Study on the Prevalence of Some Risk Factors in the Adult Population of One Brazilian State. *AJH* 2003;16:210A-1A.
2. Kannel WB. Risk Stratification in Hypertension: New Insights From the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:3S-10S.
3. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Partington S, Atwood JE. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
4. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Min Lee I, Jung DL, Kampert JB. The Association of Changes in Physical-Activity Level and Other Lifestyle Characteristics with Mortality among Men. *N Engl J Med* 1993;328:538-45.
5. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to Work and the Risk for Hypertension in Men: The Osaka Health Survey. *Ann Intern Med* 1999;130:21-6.
6. Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metiformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
8. Lesniak KT, Dubbert PM. Exercise and Hypertension. *Current Opinion in Cardiology* 2001;16:356-59.
9. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
10. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The Effects of Nonpharmacologic Interventions on Blood Pressure of Persons with High Normal Levels. *JAMA* 1992;267:1213-20.
11. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of Lifestyle Intervention. *Diabetes Care* 2002;25:2165-71.
12. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analyses of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.
13. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DG, Williams MA, Bazzarre T. Exercise Standards for Testing and Training. A Statement for Healthcare Professionals from American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740.
14. Pollock ML, Franklin BA, Balady GA, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, Limacher M, Pina IL, Stein RA, Willians M, Bazzarre T. Resistance Exercise in Individuals with and without Cardiovascular Disease. *Circulation* 2000;101:828-33.
15. Barroso WKS, Daher MHO, Souza SA. Avaliação das alterações bioquímicas e do perfil lipídico decorrentes do treinamento físico intenso durante 30 dias e caminhada prolongada (5 dias). *Arq Bras Cardiol* 1999;73:59.

# Tratamento da dislipidemia em pacientes hipertensos

## Treatment of dyslipidemia in hypertensive patients

*Otávio Rizzi Coelho Filho[1], Otávio Rizzi Coelho[2]*

Pacientes hipertensos freqüentemente apresentam níveis de colesterol alterados, sendo a dislipidemia maior entre os pacientes com hipertensão arterial do que entre a população geral não-hipertensa. Dessa forma, a associação entre hipertensão arterial e dislipidemia é comum e contribui significativamente para aumentar o risco de complicações cardiovasculares. Esta afirmação é corroborada pelos dados do estudo MRFIT (*Multiple Risk Factor Interventional Trial.-Arch Intern Med* 1992) com cerca de 348 mil pacientes, tendo demonstrado claramente que, nos pacientes hipertensos, a associação com níveis de colesterol alterado é freqüente e eleva significativamente a taxa de eventos cardiovasculares. A relação entre o colesterol plasmático e o risco para doença arterial coronária já é bem estabelecida e comprovada por diversos estudos observacionais e clínicos, sendo bem claros atualmente os benefícios da redução do colesterol quando indicada. Uma série de estudos randomizados de grande porte demonstraram os benefícios das estatinas na prevenção de eventos fatais e não-fatais cardiovasculares (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study-4S. Lancet* 1994; *The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med* 1996; *The Long-Term Intervention with Pravastatin Group in Ischaemic Disease* (LIPID) *Study Group. N Engl J Med* 1998; *The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation* (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; *Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Controlled Trial. JAMA* 2002; *Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. N Engl J Med* 1995; The AFCAPS/TexCAPS *Research Group. JAMA* 1998; *Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet* 2002; *Prosper Study Group. Lancet* 2002; *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA* 2002) e de doença cérebro-vascular *(HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy and Stroke Risk Reduction: an Analysis of Clinical Trials Data. Atherosclerosis* 1998). Os estudos de intervenção confirmaram o benefício das estatinas em prevenção primária, secundária, eventos isquêmicos agudos e também em pacientes com níveis de colesterol pouco alterados. Apesar de o estudo ALLHAT, que contou com pacientes dislipidêmicos e com hipertensão arterial leve a moderada, não ter demonstrado redução de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais com o uso da pravastatina, outro estudo mais recente, o ASCOT-LLA, também com pacientes dislipidêmicos e hipertensos com outra estatina, mostrou que o benefício existe e que é precoce, aparecendo com cerca de um ano de seguimento. Por outro lado, alguns estudos menores mostram haver uma importante relação entre a hipertensão arterial, dislipidemia e disfunção endotelial, sugerindo existir um melhor controle pressórico e da disfunção endotelial com o uso das estatinas.

A relação fisiopatológica exata entre a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia ainda não é totalmente esclarecida. Estudos clínicos, entre eles o publicado por O'Driscoll e cols. em 1997, demonstraram que, em pacientes com níveis de colesterol elevados e com disfunção endotelial, o uso de estatinas restaura a função endotelial, melhorando a reatividade vascular mediada pelos fatores de relaxamento endotélio-dependente. Muramatsu e cols. publicaram em 1997 um interessante trabalho com cerca de 60 pacientes hipercolesterolêmicos e normotensos, mostrando que o tratamento com estatina, além de reduzir o colesterol, alterava a hemodinâmica dos pacientes, melhorando os parâmetros relacionados com a resistência vascular periférica, sugerindo associação entre a melhora hemodinâmica com a função endotelial. Assim, a dislipidemia representa um importante fator determinante para a disfunção endotelial, relacionando-se, portanto, com a diminuição da produção de óxido nítrico, aumento da produção de substâncias vasoconstritoras como endotelina I, diminuição da resposta à acetilcolina, alteração do tônus vascular entre outros. Dessa forma, a alteração da reatividade vascular induzida pela disfunção endotelial secundária à dislipidemia está relacionada a um aumento da resistência vascular periférica contribuindo com a hipertensão arterial.

Mais recentemente, em 1999, em um estudo com cerca de 70 pacientes, Spósito e cols. conseguiram demonstrar que, em

1 Clínica médica do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2 Disciplina de cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (FCM-UNICAMP), Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da UNICAMP.
Correspondência para: Otávio Rizzi Coelho, Rua Joaquim Novaes, 70/92 – Campinas – SP – CEP: 13015-140, e-mail: rizzi@cardiol.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 117-118, 2004.

pacientes hipertensos em tratamento com IECA e com níveis de colesterol elevados, o uso de estatinas como redutor do colesterol contribui para o controle da hipertensão arterial, levando a uma redução adicional da pressão arterial sistêmica. Outro dado interessante deste estudo é que foram testadas duas estatinas diferentes, não havendo diferenças significativas entre seus efeitos no melhor controle da hipertensão arterial. Quanto à possível relação existente entre a redução dos níveis de colesterol e dos níveis pressóricos, não ocorreu correlação linear precisa, sugerindo que o efeito na pressão arterial não seja apenas relacionado com redução direta dos lípides. A partir desses conceitos e de estudos com animais de experimentação que testaram e comprovaram que o uso de estatinas melhora a função endotelial, acreditamos que o melhor controle pressórico nos pacientes hipertensos tratados com estatina esteja tanto relacionado diretamente com a redução do colesterol como com a melhora da função endotelial, o que implicaria na melhoria da reatividade vascular, melhorando a resistência vascular periférica e contribuindo para um melhor controle da hipertensão arterial. Em estudo clínico com cerca de 130 pacientes, Borghi e cols. também demonstraram que o uso de estatinas contribui para o controle da pressão arterial em pacientes hipertensos em uso de IECA e inibidores de canal de cálcio, mostrando também que a melhora da pressão arterial não é linear. Apesar de o mecanismo exato pelo qual as estatinas contribuem para o controle da pressão arterial ainda não estar totalmente esclarecido, a melhora da função endotelial com a restauração da reatividade vascular endotélio-dependente parece ser o principal fator. Mecanismos adicionais parecem estar relacionados com o aumento da produção de óxido nítrico, redução da aldosterona plasmática e restauração do influxo de cálcio nas células musculares.

Outro ponto interessante a ser mencionado é que, conforme os resultados do estudo de sobrevida italiano *The Brisighella Heart Study*, o uso da estatina em pacientes hipercolesterolêmicos determina redução da pressão arterial apenas nos pacientes com hipertensão, sem apresentar alteração nos pacientes normotensos. Conforme citamos anteriormente, apesar de haver uma relação entre a melhora da tonicidade vascular periférica e a redução do colesterol, esta relação parece não ser linear e contínua. No estudo Italiano, os resultados relacionam a melhora da pressão arterial apenas nos pacientes dislipidêmicos tratados com estatina, não havendo benefício na pressão arterial com uso de outras drogas redutoras do colesterol, como fibratos, mostrando a importância do uso das estatinas e de seus efeitos no endotélio vascular. Em relação às diferentes estatinas, o estudo de Spósito e cols. reporta que o efeito na redução da pressão existe independentemente de qual estatina foi usada, sendo que tanto a lovastatina como pravastatina mesmo em doses equivalentes diferentes mostram efetividade semelhante. Portanto, apesar de necessitarmos de dados mais concretos e extensos, parece não haver diferenças entre as estatinas. Esses achados confirmam a hipótese de que a melhora da pressão arterial é mediada por mecanismos além da redução do colesterol plasmático, que compreendem a combinação entre a melhora da função endotelial e sua interação com o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Concluímos, com os dados existentes atualmente na literatura, que, em pacientes hipertensos e com níveis de colesterol alterados, o uso de qualquer estatina em combinação com a terapia anti-hipertensiva já existente (IECA, inibidores de canal de cálcio) pode melhorar o controle pressórico. A melhora adicional da pressão arterial nesses pacientes é clinicamente relevante, parecendo não estar apenas relacionada com o controle da dislipidemia e sim com várias alterações do endotélio vascular, onde a estatina estaria contribuindo para restaurar a função endotelial e, conseqüentemente, melhorando os controles pressóricos através da melhora da reatividade vascular.

## REFERÊNCIAS

1. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators. Prevention of Coronary and Stroke Events with Atorvastatin in Hypertensive Patients Who Have Average or Lower-Than-Average Cholesterol Concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a Multicentre Randomized Controlled Trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized Trial of Cholesterol Lowering in 4,444 Patients with Coronary Heart Disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
3. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin Group in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR. The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
6. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C *et al.* Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I *et al.*, for The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S *et al.*, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary Prevention of Acute Coronary Events with Lovastatin in Men and Women with Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20,536 High-Risk Individuals: a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
10. Prosper Study Group. Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): a Randomized Controlled Trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin versus Usual Care. *JAMA* 2002;288:2998-3007.

# Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

## Medicine based on evidences and hypertension

*Coordenador: Álvaro Avezum*

# Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção

## Hypertension as a cardiovascular risk factor: opportunities for prevention

*Otávio Berwanger[1], Álvaro Avezum[2]*

## A DIMENSÃO DO PROBLEMA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa uma das doenças mais bem estudadas por meio de evidências clínico-epidemiológicas, a exemplo de estudos observacionais, estudos randomizados e revisões sistemáticas. A relevância do problema em termos de saúde pública é muito clara, já que, no Brasil, a estimativa da prevalência de HAS varia de 15% a 30%, de acordo com a região avaliada e com o critério amostral utilizado[1]. Mesmo admitindo-se cifras mais conservadoras de 15%, a estimativa seria de que aproximadamente 25 milhões de brasileiros são hipertensos.

Nesta revisão narrativa, os autores discutem as principais evidências que avaliaram a associação de HAS com eventos cardiovasculares maiores, bem com a implicação desses achados para a prevenção de eventos cardiovasculares maiores, a exemplo da doença arterial coronariana e de eventos cerebrovasculares.

## A CARACTERIZAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR ASSOCIADO À HIPERTENSÃO

Os delineamentos de pesquisa utilizados para estudar o enfoque etiológico/fatores de risco são estudos observacionais, a exemplo de estudos de coorte e estudos de caso-controle. Adicionalmente, revisões sistemáticas com metanálises dos mesmos são úteis para reunir e avaliar a qualidade metodológica das evidências disponíveis, bem como para obter estimativas robustas da associação entre HAS e doenças cardiovasculares.

No caso da HAS, os critérios de qualidade metodológica para um estudo observacional de coorte são: ser de base populacional, medir a pressão de uma forma validada, realizar a avaliação dos desfechos de forma cega e possuir o menor número de perdas possível no seguimento. Estudos de coorte que basearam a sua análise em apenas uma medida de pressão arterial estão sujeitos a um erro sistemático denominado **viés de regressão dilucional**[2]. Isso porque valores anormalmente altos de pressão arterial podem, por regressão à média, em medidas subseqüentes, retornar a valores mais baixos ou até mesmo normais. Tal fato tem implicação não só na prática clínica como também em nível de pesquisa. Assim, quando a análise é baseada em apenas uma medida casual, e não usual da variável, o risco atribuível à HAS diminui devido à queda dos níveis de pressão arterial em medidas repetidas. Estudos de caso-controle adequadamente delineados (seleção adequada dos casos, controle do *recall bias*, cegamento) também podem caracterizar fortemente a associação entre fator de risco e desfechos, além de geralmente possuir custo menos elevado do que os estudos de coorte.

Para a caracterização do risco cardiovascular atribuível à elevação dos níveis de pressão arterial, é fundamental o entendimento de conceitos como: risco absoluto, risco relativo e risco atribuível[3]. O risco absoluto é dado pela taxa ou incidência absoluta de eventos em um determinado subgrupo de pacientes. A diferença entre os riscos absolutos (ou taxa de eventos) é denominada de risco atribuível ou excesso de risco. O risco relativo, por sua vez, é obtido dividindo-se a taxa de eventos em indivíduos com HAS pela taxa de eventos em indivíduos sem HAS. Os cálculos e a interpretação desses parâmetros encontram-se exemplificados no Quadro 1.

O entendimento dessas medidas de efeito é importante para a caracterização do risco cardiovascular em diferentes subgrupos de pacientes hipertensos. Nesse sentido, os dados de revisões sistemáticas de estudos observacionais[2,21] demonstram que o RR de acidentes vasculares encefálicos (AVE) é maior em jovens (RR de 3,5) do que em pacientes com mais de 64 anos de idade (RR de 2,1). Já a taxa absoluta de eventos (risco absoluto) é mais expressiva em pacientes com idade superior a 64 anos – 18,4/1.000 pacientes-ano –, comparada a um RA de 1,9/1.000 pacientes-ano em pacientes com menos de 45 anos. Isso porque o AVE

1 Centro de Pesquisa Clínica – Instituto de Ensino e Pesquisa – Hospital Albert Einstein.
2 Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Correspondência para: Otávio Berwanger, Av. Albert Einstein, 627/701, CEP 05651-901 – São Paulo – SP, e-mail: berwanger@einstein.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 119-123, 2004.

ocorre de forma freqüente em idosos, mesmo em indivíduos sem HAS. Dessa forma, no cálculo do RR, tanto o numerador (taxa de eventos em idosos **com** HAS) quanto o denominador (taxa de eventos em indivíduos **sem** HAS) são próximos, o que resulta em um valor menor do que nos jovens (onde o numerador é muito maior do que o denominador, devido às baixas taxas de AVE em jovens sem HAS). O risco absoluto, por sua vez, é maior em idosos, uma vez que a incidência absoluta de eventos cerebrovasculares maiores nessa faixa é maior. A implicação desses achados é que pacientes idosos, pelo seu maior risco, provavelmente obtêm maior benefício com a redução dos níveis de pressão arterial, devendo ser aquele grupo para o qual a prevenção de eventos cardiovasculares deve ser realizada de forma mais agressiva.

**Quadro 1** – Cálculo das medidas de efeito: HAS e mortalidade por doença coronariana (DAC).

**Risco absoluto**

Taxa de mortalidade por DAC em indivíduos com PAD* 90-99 mmHg = 2,3/1.000/ano

Taxa de mortalidade por DAC em indivíduos com PAD < 70 mmHg = 0,7/1.000/ano

**Risco atribuível (excesso de risco)**

(Taxa de Mortalidade em indivíduos com PAD 90-99 MENOS Taxa de mortalidade em indivíduos com PAD < 70) = ( 2,3/1.000/ano - 0,7/1.000/ano = 1,6/1.000/ano)

*Interpretação = A incidência anual de mortalidade por doença coronariana atribuível à elevação dos níveis de pressão arterial é de 1,6 casos por 1.000.*

**Risco relativo**

(Taxa de Mortalidade em indivíduos com PAD 90-99 DIVIDIDO POR Taxa de Mortalidade em indivíduos com PAD < 70) (2,3 ÷ 0,7) = 3,28

*Interpretação = É 3,28 vezes mais provável indivíduos com níveis pressóricos entre 90 e 99 mmHg morrerem por DAC do que indivíduos com níveis pressóricos inferiores a 70 mmHg.*

* PAD = pressão arterial diastólica

## DADOS DE EVIDÊNCIAS OBSERVACIONAIS

Dados de estudos ecológicos já apontavam o impacto da HAS em termos de eventos cardiovasculares maiores. De acordo com o *Seven Countries Study*[4], cada incremento de 10 mmHg na mediana da pressão arterial sistólica na população correspondia à duplicação do risco de óbito coronariano.

Foi, contudo, através de grandes estudos de coorte de base populacional que o papel da hipertensão arterial como fator de risco para a doença cardiovascular pôde ser bem estabelecido. Os resultados de uma metanálise de nove estudos observacionais prospectivos, incluindo 418.343 indivíduos inicialmente livres de DAC, demonstraram que o aumento do risco para mortalidade por DAC iniciava-se em níveis de pressão arterial diastólica entre 73 mmHg e 78 mmHg, sendo esse aumento superior a cinco vezes quando os níveis se encontravam entre 73 mmHg e 105 mmHg[2].

Contudo, a melhor evidência disponível sobre risco de eventos cardiovasculares atribuíveis à HAS é exemplificada por uma recente revisão sistemática com metanálise publicada pelo *Prospective Studies Collaboration*. Essa evidência incluiu 61 estudos de coorte e talvez represente um dos maiores (se não o maior!) estudo já realizado em seres humanos até a presente data, uma vez que envolve cerca de um milhão de indivíduos[5]. A robustez dessa evidência fica clara ao observarmos que, para um total de 12,7 milhões de pessoas/ano em risco, ocorreram 56 mil óbitos por doenças vasculares e 66 mil por outras causas em indivíduos com idade entre 40 e 89 anos. Os resultados desse estudo confirmam a hipótese de que definitivamente a elevação dos níveis de pressão arterial constitui um fator de risco independente para doença cardiovascular, a exemplo da cardiopatia isquêmica (incluindo sua forma mais grave com infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico. Mais do que isso, confirmou-se que o risco de morbimortalidade associado à elevação da pressão arterial é contínuo, não existindo um limiar (pelo menos até valores tão baixos quanto 115/75 mmHg) a partir do qual possam ser definidos níveis normais de pressão arterial sistêmica. Dessa forma, os valores de pressão ao redor de 140/90 mmHg propostos por diversas sociedades como critérios diagnósticos de HAS não representam uma divisão entre presença e ausência de risco cardiovascular, mas sim um ponto em que o risco repercute de forma mais pronunciada, pois já parte de valores que se associam de forma importante a risco cardiovascular. Outra revisão sistemática, desta vez incluindo estudos observacionais realizados na Ásia e Oceania, foi recentemente publicada pelo *Asian Pacific Cohort Studies Collaboration*[22]. Essa evidência, totalizando mais de 400 mil indivíduos (três milhões de pessoas-ano de seguimento), encontrou resultados semelhantes à revisão do *Prospective Studies Collaboration*, definindo que a elevação dos níveis pressóricos também é um fator de risco altamente relevante nessas populações. Os resultados dessas duas revisões sistemáticas em relação ao desfecho acidente vascular cerebral (AVC) encontram-se exemplificados na Tabela 1.

Recentemente, a importância da HAS como um fator de risco em uma amostra mais ampla, incluindo países da América do Sul, Ásia, África e Europa Central e Oriental (além dos EUA e da Austrália/Nova Zelândia), pôde ser estabelecida pelo Estudo INTER-HEART[20]. Esse foi um estudo de caso-controle adequadamente delineado que incluiu aproximadamente 17 mil indivíduos e cujos resultados (ainda não publicados de forma integral, mas que podem ser acessados no *site* www.theheart.org) demonstram que, ao lado de tabagismo e de diabetes, a HAS aparece como um dos fatores de risco mais importantes globalmente, uma vez que se associou de forma independente com uma duplicação do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular.

Mais do que isso, o risco cardiovascular imposto pela HAS é cumulativo àquele decorrente do tabagismo e do diabetes. De acordo com os achados desse estudo, juntos, esses três fatores são responsáveis por mais de 90% do risco de IAM no futuro (fração atribuível na população).

**Tabela 1** – Resultados de revisões sistemáticas de estudos observacionais em relação ao desfecho acidente vascular cerebral (AVC).

| | Prospective Studies Collaboration | | Ásia Pacific Studies Collaboration | |
|---|---|---|---|---|
| **Número de estudos (Número de indivíduos)** | 61 estudos de coorte (958.074) | | 37 estudos de coorte (425.325) | |
| **Seguimento (média)** | 12 anos | | 7 anos | |
| Risco relativo (RR) com a redução de 10 mmHg na PAS * estratificado por idade | **Idade** | **RR (IC 95%)** | **Idade** | **RR (IC 95%)** |
| | 40-49 anos | 0,60 (0,57 a 0,63) | | |
| | 50-59 anos | 0,62 (0,59 a 0,63) | < 60 anos | 0,46 (0,44 a 0,47) |
| | 60-69 anos | 0,66 (0,64 a 0,67) | 60-69 anos | 0,64 (0,62 a 0,66) |
| | 70-79 anos | 0,71 (0,68 a 0,72) | > 70 anos | 0,75 (0,72 a 0,78) |
| | 80-89 anos | 0,82 (0,79 a 0,84) | | |

*PAS = pressão arterial sistólica

Dessa forma, infere-se que a HAS é, indiscutivelmente, um fator de risco cardiovascular maior para DCV, principal causa de morbidade e de mortalidade não só no mundo industrializado, mas também em países em desenvolvimento. Além disso, talvez mais importante do que classificar um indivíduo como sendo ou não hipertenso é estratificá-lo de acordo com seu risco de eventos cardiovasculares no futuro, o qual pode ser alto (> 3% ao ano), intermediário (entre 1,5% e 3% ao ano) ou baixo (< 1,5% ao ano). Essa tarefa pode ser facilitada com a utilização de escores de predição clínica a exemplo daquele proposto por Pignone e cols.[23] e o proposto por Pocock e cols.[24]. Além dos níveis de pressão arterial, esses escores levam em conta outras características, como idade, sexo, níveis glicêmicos, níveis de colesterol e presença ou não de manifestações de doença aterosclerótica.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL E RISCO CARDIOVASCULAR NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Uma das mais importantes evidências a estudar a associação entre HAS e risco cardiovascular na população brasileira é o estudo de caso-controle AFIRMAR[6]. Nesse estudo de caso-controle, envolvendo 1.279 pacientes em 104 hospitais em 51 cidades brasileiras, a presença de HAS associou-se de forma independente à duplicação do risco de infarto agudo do miocárdio. Outra importante evidência é o estudo de coorte de Moraes e cols., o qual envolveu 1.091 indivíduos e novamente encontrou uma associação independente e longitudinal entre HAS e eventos cardiovasculares maiores[7]. Resultados na mesma direção foram encontrados por outros estudos, a exemplo daquele de Avezum e cols. (OR = 3,26 – dados em publicação[26]) e o de Moraes e Souza[25] (OR = 3,67 em mulheres e OR = 4,38 em homens). O resultado dos estudos observacionais realizados na população brasileira encontram-se especificados na Tabela 2.

**Tabela 2** – HAS e risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) na população brasileira (resultado de estudos observacionais).

| Estudo | Resultados principais |
|---|---|
| Estudo AFIRMAR | OR* = 2,09 (IC 95%+ 1,64 a 2,49) |
| Estudo de Moraes e Souza | OR = 3,67 em mulheres e 4,38 em homens |
| Estudo de Avezum e cols. | OR = 3,26 (IC 95% 1,95 a 5,46) |
| Estudo de Moraes e cols. | HR** = 1,03 (IC 95% 1,01-1,04) |

*OR = *odds ratio*; **HR = *hazard ratio*; + IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Utilizando os dados do estudo AFIRMAR, podemos estimar o quanto o fator de risco HAS contribui para a causa de IAM em nosso meio (fração atribuível na população). Para uma prevalência de HAS de 25%, a HAS isoladamente é responsável por 21% dos casos de IAM. Já para estimativas mais conservadoras (15%), a ausência da HAS eliminaria 14% dos casos de IAM no Brasil, o que equivaleria a aproximadamente 23.800.000 casos a menos de IAM, considerando-se uma população brasileira de 170 milhões (Tabela 3). Detalhes sobre o cálculo do parâmetro fração atribuível na população podem ser encontrados em literatura específica[3].

**Tabela 3** – Fração de risco atribuível à HAS na população brasileira.

| Prevalência | OR* | Fração atribuível | Número de indivíduos** |
|---|---|---|---|
| 25% | 2,09 | 21% | 35.700.000 |
| 15% | 2,09 | 14% | 23.800.000 |

*OR = *odds ratio* retirado do Estudo AFIRMAR.
**considerando-se uma população brasileira de aproximadamente 170 milhões.

As evidências disponíveis confirmam a importância da HAS como fator de risco cardiovascular na população brasileira e reforçam a necessidade da prevenção primária da HAS, permitindo, assim, a diminuição do risco cardiovascular da população, com conseqüentes reduções das taxas de IAM, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e insuficiência renal.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Além da forte associação demonstrada em diversos estudos epidemiológicos, a redução do risco de DCV com seu controle foi documentada em inúmeros estudos clínicos de intervenção, objetivando a redução da pressão arterial e de eventos cardiovasculares.

O estudo TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*) utilizou um programa de modificação intensiva do estilo de vida, provocando redução de 8 mmHg a 9 mmHg nas pressões arteriais sistólica e diastólica, reduzindo significativamente o número de eventos cardiovasculares[8]. No estudo DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), no qual os pacientes hipertensos seguiram dieta rica em frutas, vegetais e produtos com baixo teor de gordura, foi observada redução média da pressão arterial sistólica de 11 mmHg e da diastólica de 5 mmHg, abaixo do que era tradicionalmente visto com a dieta americana habitual[9]. O excesso de peso, especialmente a obesidade abdominal, tem sido associado a aumento do risco para HAS e efeitos adversos sobre outros fatores de risco para DCV.

No estudo TOHP (*Trials of Hypertension Prevention*)[10], no estudo TONE (*Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly*)[11] e em outros estudos, a redução de peso entre 3,6 kg e 4,5 kg promoveu diminuição de 3 mmHg a 4 mmHg na pressão arterial sistólica em hipertensos obesos. Similarmente, no estudo TOMHS, a redução de peso permitiu incremento na redução da pressão arterial promovida pelo tratamento farmacológico[8].

Conforme demonstrado por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas destes, a maior redução de eventos cardiovasculares, contudo, é obtida por meio do tratamento farmacológico, principalmente com o uso de diuréticos tiazídicos em baixas doses (por exemplo, 12,5 a 25 mg/dia de hidroclorotiazida ou clortalidona), os quais demonstraram-se claramente superiores ao placebo em diversos subgrupos de pacientes hipertensos e superiores a outros anti-hipertensivos, principalmente em desfechos como AVE e desenvolvimento de insuficiência cardíaca. As evidências de melhor qualidade metodológica, nesse sentido, são o estudo ALLHAT[12] e a metanálise de Psaty e cols., a qual realizou comparações diretas e indiretas de fármacos anti-hipertensivos[13]. Além disso, o baixo custo e a baixa incidência de efeitos adversos clinicamente relevantes dos diuréticos tornam essa uma intervenção terapêutica acessível para boa parte da população brasileira.

O resultado dos ensaios clínicos randomizados realizados em HAS confirmam a hipótese apontada pelas evidências observacionais de que, quanto maior o risco absoluto, maior o potencial benéfico de uma intervenção. Um artigo publicado por Cook e Sackett[14] ilustra esse conceito através de uma revisão sistemática que testou o efeito do tratamento anti-hipertensivo em pacientes com níveis de pressão diastólica acima e abaixo de 110 mmHg respectivamente (Tabela 4). A partir desses dados, nota-se que, quando os resultados são expressos sob a forma de NNT, fica claro que o benefício é maior (menor NNT) no grupo com níveis pressóricos mais elevados (NNT = 13) do que no grupo com pressão diastólica menor ou igual a 110 mmHg (NNT = 167).

**Tabela 4** – Efeito do tratamento anti-hipertensivo de acordo com os níveis de pressão diastólica.

| Tipo de paciente | NNT |
|---|---|
| PAD* > 110 mmHg | 13 |
| PAD* ≤ 110 mmHg | 167 |

*PAD = pressão arterial diastólica

Adicionalmente, dentro do conceito de estratificação de risco cardiovascular, pacientes hipertensos com risco intermediário de eventos cardiovasculares (> 1,5% de eventos ao ano) também se beneficiam do uso de ácido acetilsalicílico em baixas doses, conforme demonstrado pelo estudo HOT[15], e aqueles de alto risco (> 3% de eventos ao ano) podem se beneficiar do uso de estatinas conforme demonstrado pelos ensaios clínicos HPS[16], PROSPER[17] e ASCOTT[18] (mesmo com níveis baixos de LDL-colesterol) e de inibidores da ECA, conforme sugerido pelo estudo HOPE[19] (mesmo aqueles com pressão arterial já controlada por outros agentes, a exemplo de diuréticos em baixas doses).

## REFERÊNCIAS

1. Fuchs SC, Petter JG, Accordi MC, Zen VL, Pizzol Jr AD, Moreira LB, Fuchs FD. Establishing the Prevalence of Hypertension. Influence of Sampling Criteria. *Arq Bras Cardiol*; 76:445-52.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood Pressure, Stroke, and Coronary Heart Disease. Part 1, Prolonged Differences in Blood Pressure: Prospective Observational Studies Corrected for the Regression Dilution Bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
3. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 2nd ed.; Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
4. Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Adachi H, Lanti M. Cardiovascular Risk Factors as Determinants of 25-year All-cause Mortality in the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(4):337-46.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality: a Meta-analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.
6. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, Ramos RF, Timerman A, Esteves JP for the AFIRMAR Study Investigators. Risk Factors for Myocardial Infarction in Brazil. *Am Heart* J 2003; 146:331-8.
7. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk Factors for Cardiovascular Disease in a Brazilian Population-based Cohort Study. I*nt J Cardiol* 2003; 90:205-11.
8. Elmer PJ, Grimm Jr R, Laing B, Grandits G, Svendsen K, Van Heel N, Betz E, Raines J, Link M, Stamler J et al. Lifestyle Intervention: Results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med* 1995; 24:378-88.
9. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller 3rd ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. DASH-Sodium Collaborative Research Group.Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344(1):3-10.
10. Lasser VI, Raczynski JM, Stevens VJ, Mattfeldt-Beman MK, Kumanyika S, Evans M, Danielson E, Dalcin A, Batey DM, Belden LK et al. Trials of Hypertension Prevention, Phase II. Structure and Content of the Weight Loss and Dietary Sodium Reduction Interventions. Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. *Ann Epidemiol* 1995; 5:156-64.
11. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger Jr WH, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium Reduction and Weight Loss in the Treatment of Hypertension in Older Persons: a Randomized Controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279(11):839-46.
12. ALLHAT Collaborative Research Group Major Outcomes in High-risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel

Blocker versus Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-97.

13. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health Outcomes Associated with Various Antihypertensive Therapies used as First-line Agents: a Network Meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-44.
14. Cook RJ, Sackett DL. The Number Needed to Treat: a Clinically Useful Measure of Treatment Effect. *BMJ* 1995; 310:452-4.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of Intensive Blood-pressure Lowering and Low-dose Aspirin in Patients with Hypertension: Principal Results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomized Trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
16. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20,536 High-risk Individuals: a Randomized Placebo-controlled Trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. PROSPER Study Group. Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): a Randomized Controlled Trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
18. Sever PS, Dhalof B, Poulter NR et al. ASCOT investigators. Prevention of Coronary and Stroke Events with Atorvastatin in Hypertensive Patients who have Average or Lower-than-average Cholesterol Concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a Multicentre Randomized Controlled Trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
19. 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 (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
20. Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A Global Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 2001; 141:711-21.
21. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, Diastolic Blood Pressure, and Stroke: 13,000 Strokes in 450,000 People in 45 Prospective Cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647-53.
22. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S for the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood Pressure and Cardiovascular Disease in the Asia Pacific Region. *J Hypertens* 2003; 21:707-16.
23. Pignone M, Mulrow CD. Evidence-based Hypertension. How do We Best Individualize Treatment for Patients Based on their Cardiovascular Risk Profile? *BMJ* 2001; 322:1164-6.
24. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A Score for Predicting Risk of Death from Cardiovascular Disease in Adults with Raised Blood Pressure, Based on Individual Patient Data from Randomised Controlled Trials. *BMJ* 2001; 323:75-81.
25. Moraes SA, Souza JMP. Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração. Comparação por sexo. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66:59-63.
26. Avezum A, Piegas L. Fatores de risco para infarto do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. A*rq Bras Cardiol* (*in press*).

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 124-127, 2004.

# Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

## Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

*Coordenadores: Nereida Kilza da Costa Lima, Robson A. S. Santos*

# Resistência à insulina, diabetes e hipertensão – Bases fisiopatológicas

## Insulin Resistance, Diabetes and Hypertension – Physiopathologic Basis

*Henrique Gottardello Zecchin[1], José Barreto Campello Carvalheira[1], Mario José Abdalla Saad[1]*


## RESUMO

Estudos epidemiológicos demonstram forte associação entre resistência à insulina, hipertensão e morbidade cardiovascular. A insulina, além de seus efeitos metabólicos, exerce efeitos cardiovasculares mediados pelo sistema nervoso simpático e pela via do óxido nítrico (NO). Em situações normais, a insulina ativa a produção de NO em células endoteliais através de um mecanismo dependente da fosfatidilinositol (PI) 3-quinase, com ativação da Akt e subseqüente fosforilação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS ou NOS3) em resíduos de serina, levando ao aumento da produção local de NO. As ações da insulina no sistema cardiovascular estão reduzidas em diversos estados de resistência à insulina, como o diabetes tipo 2, e a hipótese mais aceita atualmente para explicar a associação observada entre hipertensão arterial e resistência à insulina é a disfunção endotelial gerada por um bloqueio seletivo na via da PI 3-quinase/Akt/eNOS no endotélio.


## INTRODUÇÃO

Alterações metabólicas freqüentemente observadas em pacientes com resistência à insulina e diabetes melito tipo 2 estão individualmente associadas com um maior risco de doença cardiovascular. Esses pacientes têm sido designados como portadores da síndrome X ou síndrome metabólica. Essa síndrome compreende hipertensão arterial, obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e doença cardiovascular aterosclerótica, além da presença de partículas pequenas e densas de LDL, hipercoagulabilidade e hiperuricemia[1,2]. A anormalidade central associada à síndrome metabólica parece ser a resistência à insulina, e algumas das anormalidades citadas podem *contribuir* para agravar a resistência a esse hormônio.

A redução da sensibilidade à insulina tem sido proposta como um importante fator de risco no desenvolvimento da disfunção endotelial e aterosclerose e também tem sido associada à hipertensão arterial[3]. A doença cardiovascular representa a principal causa de morbidade e de mortalidade associada ao diabetes e a outros estados de resistência à insulina[4-8], e diversos trabalhos experimentais têm procurado elucidar os mecanismos moleculares e celulares que estabelecem uma ligação entre esses processos fisiopatológicos.

Embora esteja bem estabelecido que a hipertensão essencial está freqüentemente associada à resistência à insulina, o impacto desta última sobre a pressão arterial ainda é tema de inúmeros debates[9,10]. A hipertensão e o diabetes dobram o risco de doença cardiovascular[11]. A insulinemia de jejum é geralmente mais alta, e a captação de glicose durante o *clamp* euglicêmico está reduzida em indivíduos hipertensos, em comparação aos controles normotensos. Essas alterações podem persistir independentemente do sucesso do tratamento farmacológico da hipertensão e estão presentes em indivíduos obesos e não-obesos, embora a associação entre hipertensão e resistência à insulina seja mais convincente nos obesos. Reduções significativas nos níveis de pressão arterial são observadas em pacientes obesos que perdem peso modestamente, e isto está diretamente relacionado com a redução da insulinemia de jejum[12,13]. Concentrações de insulina plasmática são mais altas, e a captação total de glicose estimulada pela insulina está reduzida em indivíduos jovens, com peso normal e com hipertensão essencial[14]. A redução na captação de glicose estimulada pela insulina é diretamente relacionada ao aumento na pressão arterial. É conhecido, no entanto, que a hipertensão é um distúrbio complexo

1 Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
Correspondência para: Mario J. A. Saad, Departamento de Clínica Médica, FCM – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas – SP – CEP 13081-970
Fax: (19) 3788-8950, e-mail: msaad@fcm.unicamp.br

com muitas etiologias, e nem todos os indivíduos com hipertensão essencial são resistentes à insulina (cerca de 50%, de acordo com o grupo étnico).

## FISIOPATOLOGIA

Alguns mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar como a resistência à insulina pode levar à hipertensão: a hiperativação do sistema nervoso simpático pela insulina[15]; a habilidade intrínseca da insulina para promover reabsorção de sal e água pelos rins, resultando em expansão do volume plasmático[16-18]; e o efeito direto da insulina no crescimento da camada muscular lisa arterial[19-20] e no estímulo da produção de matriz extracelular[21]. Entretanto, para que essas hipóteses pudessem ser válidas, a resistência à insulina não poderia ser um fenômeno universal, mas sim restrito apenas ao fígado, musculatura esquelética e tecido adiposo, enquanto os vasos, rins e sistema nervoso autônomo deveriam permanecer sensíveis à insulina.

Atualmente, o mecanismo mais aceito para explicar o desenvolvimento da hipertensão arterial em pacientes com resistência à insulina é a presença de resistência à ação da insulina no endotélio, dificultando a ação vasodilatadora desse hormônio e/ou facilitando a vasoconstrição. Estudos em pacientes resistentes à insulina, diabéticos ou não, sugerem que as células vasculares também são resistentes à insulina ao documentar que algumas funções endoteliais estão reduzidas nesses indivíduos, como a vasodilatação arterial induzida pela infusão de insulina[22-26]. A resposta vasodilatadora normal promovida pela insulina está reduzida em indivíduos resistentes à insulina, provavelmente em decorrência da incapacidade da insulina de aumentar a produção de um potente vasodilatador, o NO, pelo endotélio[27,28]. Ou seja, a resistência à insulina no endotélio leva à disfunção endotelial com redução da produção de NO, um mensageiro gasoso fundamental para a manutenção da homeostase cardiovascular, regulação da pressão arterial sistêmica, da remodelação vascular e da angiogênese[29-32].

## AÇÕES DA INSULINA NO VASO

A maioria dos efeitos da insulina foi caracterizada no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado, alvos tradicionais do hormônio[33,34]. No entanto, tecidos que não são alvos tradicionais da insulina como, por exemplo, o coração[35] e o vaso[36,37] também podem sofrer alguma regulação pelo hormônio.

A insulina regula muitas funções vasculares sob condições fisiológicas. As ações biológicas da insulina nas células vasculares incluem aumento no transporte de aminoácidos, síntese de glicogênio, síntese de DNA e expressão gênica[20,38]. Esse hormônio também tem efeitos vasculares específicos, como o aumento da liberação de NO[39], a regulação da expressão de mRNA de proteínas da matriz[21,40], homeostase e a ativação da eNOS[41,42]. Fisiologicamente, a infusão de insulina estimula a vasodilatação local estimulando a ação do NO[28,43].

## TRANSMISSÃO INTRACELULAR DO SINAL DE INSULINA

Nas células vasculares, as ações da insulina iniciam-se com a ligação desse hormônio à subunidade alfa do receptor de insulina (IR), promovendo a ativação da tirosina quinase intrínseca do receptor[44], resultando em autofosforilação da subunidade beta do IR (Figura 1). O receptor de insulina ativado fosforila em resíduos de tirosina algumas proteínas adaptadoras intracelulares, como os substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2)[45,46] e Shc[47]. IRS-1 e IRS-2 fosforilados em tirosina ligam-se aos domínios SH2 (*src-homology 2*) de proteínas intracelulares, incluindo a subunidade regulatória p85 da enzima fosfatidilinositol (PI) 3-quinase[48]. A interação de IRS com a subunidade p85 da PI 3-quinase resulta na ativação da subunidade catalítica p110 da PI 3-quinase. No vaso, a ativação da PI 3-quinase promove a fosforilação e ativação da proteína quinase B (ou Akt) a qual, por sua vez, fosforila diretamente a eNOS em serina 1177 e ativa a enzima, levando ao aumento da produção de NO[49,50].

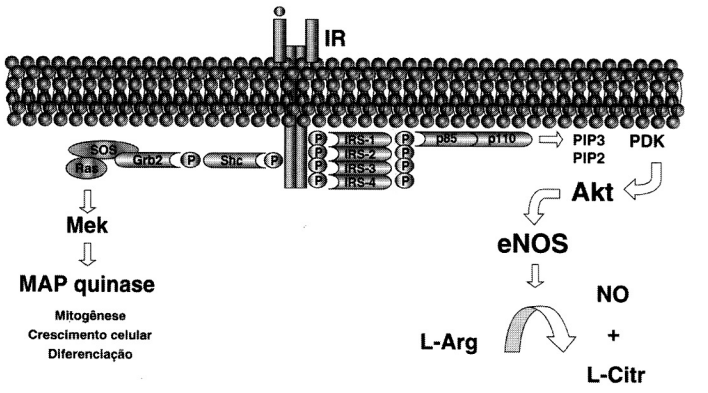



**Figura 1 –** Transmissão do sinal de insulina na célula endotelial.

Como ocorre com outros fatores de crescimento, a insulina também é capaz de estimular uma via que leva à modulação de uma família de serina/treonina quinases conhecida por MAP (*mitogen-activated protein*) quinase, componentes principais de vias controladoras da embriogênese e da diferenciação, proliferação e morte celulares[51].As principais proteínas dessa família são ERK1 e ERK2. Ativadas, podem translocar-se para o núcleo, onde catalisam a fosforilação de fatores de transcrição como p62$^{TCF}$, iniciando uma série de eventos que culminam com a proliferação ou diferenciação celulares[52].

Assim, após estímulo com insulina, IR pode ativar duas vias intracelulares nas células da parede vascular: uma via (PI 3-quinase/Akt/eNOS) que leva ao aumento da produção vascular

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 124-127, 2004.

de NO e, portanto, apresenta potencial "protetor" no vaso, e outra via (MAP quinase), associada ao crescimento de células vasculares e à expressão de proteínas da matriz extracelular[53], com potencial pró-aterogênico. Um desequilíbrio na ativação dessas duas vias poderia favorecer o desenvolvimento de doença cardiovascular (hipertensão e disfunção endotelial) em situações de resistência à insulina.

Tem sido demonstrado que, em alguns estados de resistência à insulina, a vasodilatação estimulada pela insulina pode estar reduzida como resultado da inibição da via da PI 3-quinase[28,43]. O camundongo que não expressa (*knock-out*) o IRS-1, além da resistência à insulina, apresenta redução na produção de NO e, conseqüentemente, o relaxamento endotélio-dependente da aorta está reduzido nesse animal[54]. Em outros modelos animais de resistência à insulina e hipertensão, como o rato Zucker obeso, foi demonstrado que a fosforilação em tirosina estimulada pela insulina da subunidade beta do IR e das proteínas IRS, bem como a ativação da PI 3-quinase, está seletivamente reduzida nos tecidos vasculares[36], com manutenção da ativação normal da via mitogênica representada pela MAP quinase. Nas aortas torácicas de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), que também apresentam resistência à insulina, hipertensão arterial e disfunção endotelial, ocorre redução seletiva na sinalização da insulina através da via IRS/PI 3-quinase/Akt/eNOS, com redução significativa dos níveis vasculares de eNOS, acompanhada de hiperexpressão e hiperativação da via da MAP quinase[37]. Nesse mesmo estudo, outro modelo animal, o rato Wistar adulto obeso, apesar de resistente à insulina, não desenvolveu doença cardiovascular, provavelmente em decorrência da ativação normal da via da PI 3-quinase/Akt/eNOS no vaso. Camundongos com *knock-out* do receptor de insulina nas células endoteliais apresentam redução na expressão de eNOS[55], sugerindo que a resistência à insulina no vaso possa ser acompanhada por redução nessa enzima, contribuindo para a perda dos efeitos protetores da insulina sobre o vaso.

Vários mecanismos podem ser responsáveis pela resistência ao estímulo insulínico na via da PI 3-quinase no vaso em estados de resistência à insulina: o aumento na fosforilação em resíduos de serina e treonina da subunidade beta do IR, através da ativação de isoformas da PKC, pode reduzir a atividade quinase do receptor e sua autofosforilação[56]; o aumento da atividade de fosfotirosina-fosfatases pode reduzir a fosforilação do IR e IRS, reduzindo conseqüentemente a atividade da PI 3-quinase[57,58]; fatores circulantes (TNF-$\alpha$ e TNF-$\beta$), ácidos graxos livres, hormônios e peptídeos vasoativos (angiotensina II e endotelina-1) podem inibir a sinalização da insulina no vaso através da modulação da fosforilação das IRSs e da atividade da PI 3-quinase[59-62].

## CONCLUSÃO

A redução na sensibilidade à insulina é um importante fator de risco para o desenvolvimento de disfunção endotelial, aterosclerose e hipertensão arterial. A regulação das vias de transmissão do sinal de insulina em diferentes tecidos unifica os mecanismos moleculares que induzem resistência à insulina e hipertensão arterial. A resistência à insulina seletiva na via IRS/PI 3-quinase/Akt/eNOS parece ser, atualmente, um fator determinante para a ocorrência de doença cardiovascular associada à resistência à insulina.

## REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease (Syndrome X): an Expanded Definition. *Annu Rev Med* 1993; 44:121-31.
2. Reaven GM (1997). Banting Lecture Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Nutrition* 1988; 13:65.
3. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D *et al*. (1996). Insulin Sensitivity and Atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1993; 1809-17.
4. Feener EP, King GL. Vascular Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Lancet* 1997; 350 Suppl 1: SI9-13.
5. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R *et al*. Insulin Resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7.
6. Reaven GM. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Hypertriglyceridemia, and Hypertension. Parallels between Human Disease and Rodent Models. *Diabetes Care* 1991; 14:195-202.
7. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I (1993). Insulin Resistance is an Important Determinant of left Ventricular mass in the Obese. *Circulation* 1988; 1431-6.
8. Varoni I, Bonora E, Pagliara M *et al*. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Healthy Persons with Hyperinsulinemia and Normal Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-6.
9. Reaven GM. Insulin Resistance and Compensatory Hyperinsulinemia: Role in Hypertension, Dyslipidemia, and Coronary Heart Disease. *Am Heart J* 1991; 121:1283-8.
10. Reaven GM. The Insulin Resistance Syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:364-71.
11. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other Risk Factors, and 12-yr Cardiovascular Mortality for men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-44.
12. Abbasi F, Brown BW, Jr Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between Obesity, Insulin resistance, and Coronary Heart Disease Risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:937-43.
13. Reaven GM. Importance of Identifying the Overweight Patient who will Benefit the most by Losing Weight. *Ann Intern Med* 2003; 138:420-3.
14. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:713-8.
15. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia Produces both Sympathetic Neural Activation and Vasodilation in Normal Humans. *J Clin Invest* 1991; 87:2246-52.
16. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The Effect of Insulin on Renal Handling of Sodium, Potassium, Calcium, and Phosphate in Man. *J Clin Invest* 1975; 55:845-55.
17. Facchini FS, do Nascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood Pressure, Sodium Intake, Insulin Resistance, and Urinary Nitrate Excretion. *Hypertension* 1999; 33:1008-12.
18. Reaven GM. The Kidney: an Unwilling Accomplice in Syndrome X. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:928-31.
19. Straus DS. Growth-stimulatory Actions of Insulin in vitro and in vivo. *Endocr Rev* 1984; 5: 356-69.
20. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and Growth-promoting Effects of Insulin and Insulinlike Growth Factors on Cells from Bovine Retinal Capillaries and Aorta. *J Clin Invest* 1985; 75:1028-36.
21. Tamaroglio TA, Lo CS. Regulation of Fibronectin by Insulin-like Growth Factor-I in Cultured Rat Thoracic Aortic Smooth Muscle Cells and Glomerular Mesangial Cells. *Exp Cell Res* 1994; 215:338-46.
22. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/Insulin Resistance is Associated with Endothelial Dysfunction. Implications for the Syndrome of Insulin Resistance. *J Clin Invest* 1997: 2601-10.
23. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired Insulin-mediated Skeletal Muscle Blood flow in Patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:1076-83.
24. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M *et al*. Impaired Endothelium-dependent Vasodilatation in Women with Previous Gestational Diabetes. [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21:2111-5.

25. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. [Review] [73 refs]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998; 32 Suppl 3:S54-S61.
26. Ferri C, Desideri G, Baldoncini R *et al.* Early Activation of Vascular Endothelium in Nonobese, Nondiabetic Essential Hypertensive Patients with Multiple Metabolic Abnormalities. *Diabetes* 1998; 47:660-7.
27. Baron AD, Zhu JS, Marshall S, Irsula O, Brechtel G, Keech C. Insulin Resistance after Hypertension Induced by the Nitric Oxide Synthesis Inhibitor L-NMMA in Rats. *Am J Physiol* 1995; 269:E709-E715.
28. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-Mediated Skeletal Muscle Vasodilation is Nitric Oxide Dependent. A Novel Action of Insulin to Increase Nitric Oxide Release. *J Clin Invest* 1994; 1172-9.
29. Huang PL, Huang Z, Mashimo H *et al.* Hypertension in Mice Lacking the Gene for Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Nature* 1995; 377:239-42.
30. Murohara T, Asahara T, Silver M *et al.* Nitric Oxide Synthase Modulates Angiogenesis in Response to Tissue Ischemia. *J Clin Invest* 1998; 101:2567-78.
31. Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct Evidence for the Importance of Endothelium-derived Nitric Oxide in Vascular Remodeling. *J Clin Invest* 1998; 101:731-6.
32. Shesely EG, Maeda N, Kim HS *et al.* Elevated Blood Pressures in Mice Lacking Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Proc Natl Acad Sci* 1996; USA 93:13176-81.
33. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, Diabetogenes, and the Cause of Type II Diabetes. *Diabetes* 1994; 43:1066-84.
34. White MF. The Insulin Signalling System and the IRS Proteins. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2:S2-17.
35. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross-talk Between the Insulin and Angiotensin Signaling Systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:12490-5.
36. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A *et al.* Characterization of Selective Resistance to Insulin Signaling in the Vasculature of Obese Zucker (fa/fa) Rats. *J Clin Invest* 1999; 104:447-57.
37. Zecchin HG, Bezerra RM, Carvalheira JB *et al.* Insulin Signalling Pathways in Aorta and Muscle from two Animal Models of Insulin Resistance-the Obese Middle-aged and the Spontaneously Hypertensive Rats. *Diabetologia* 2003; 46:479-91.
38. Obata T, Kashiwagi A, Maegawa H *et al.* Insulin Signaling and its Regulation of System A Amino acid Uptake in Cultured Rat Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ Res* 1996; 79:1167-76.
39. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated Production of Nitric Oxide is Inhibited by Wortmannin. Direct Measurement in Vascular Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1996; 98:894-8.
40. Anderson PW, Zhang XY, Tian J *et al.* Insulin and Angiotensin II are Additive in Stimulating TGF-beta 1 and Matrix mRNAs in Mesangial Cells. *Kidney Int* 1996; 50:745-53.
41. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N *et al.* Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and in vivo: a Specific Vascular Action of Insulin. *Circulation* 2000; 101:676-81.
42. Papapetropoulos A, Rudic RD, Sessa WC. Molecular Control of Nitric Oxide Synthases in the Cardiovascular System. *Cardiovasc Res* 1999; 43:509-20.
43. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric Oxide Release Accounts for Insulin's Vascular Effects in Humans. *J Clin Invest* 1994; 4:2511-5.
44. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin Stimulates the Phosphorylation of the 95,000-dalton Subunit of its own Receptor. *Science* 1982; 215:185-7.
45. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR *et al.* Structure of the Insulin Receptor Substrate IRS-1 Defines a Unique Signal Transduction Protein. *Nature* 1991; 352:73-7.
46. Sun XJ, Wang LM, Zhang Y *et al.* Role of IRS-2 in Insulin and Cytokine Signalling. *Nature* 1995; 377:173-7.
47. Skolnik EY, Lee CH, Batzer A *et al.* The SH2/SH3 Domain-containing Protein GRB2 Interacts with Tyrosine-phosphorylated IRS1 and Shc: Implications for Insulin Control of Ras Signalling. *EMBO J* 1993; 12:1929-36.
48. Myers MG, Jr Backer JM, Sun XJ *et al.* IRS-1 Activates Phosphatidylinositol 3'-kinase by Associating with src Homology 2 Domains of p85. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:10350-4.
49. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of Nitric Oxide Synthase in Endothelial Cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399:601-5.
50. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ *et al.* Regulation of Endothelium-derived Nitric Oxide Production by the Protein kinase Akt. *Nature* 1999; 399:597-601.
51. Pearson G, Robinson F, Beers GT *et al.* Mitogen-activated Protein (MAP) Kinase Pathways: Regulation and Physiological Functions. *Endocr Rev* 2001; 22:153-83.
52. Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ *et al.* ERKs: a Family of Protein-Serine/threonine Kinases that are Activated and Tyrosine Phosphorylated in Response to Insulin and NGF. *Cell* 1991; 65:663-75.
53. Xi XP, Graf K, Goetze S, Hsueh WA, Law RE. Inhibition of MAP Kinase Blocks Insulin-mediated DNA Synthesis and Transcriptional Activation of c-fos by Elk-1 in Vascular Smooth Muscle Cells. *FEBS Lett* 1997; 417:283-6.
54. Abe H, Yamada N, Kamata K *et al.* Hypertension, Hypertriglyceridemia, and Impaired Endothelium-dependent Vascular Relaxation in Mice Lacking Insulin Receptor Substrate-1. *J Clin Invest* 1998; 101:1784-8.
55. Kondo T, Vicent D, Suzuma K *et al.* Knockout of Insulin and IGF-1 Receptors on Vascular Endothelial Cells Protects against Retinal Neovascularization. *J Clin Invest* 2003; 111:1835-42.
56. Avignon A, Yamada K, Zhou X *et al.* Chronic Activation of Protein Kinase C in Soleus Muscles and other Tissues of Insulin-resistant Type II Diabetic Goto-Kakizaki (GK), Obese/aged, and Obese/Zucker Rats. A Mechanism for Inhibiting Glycogen Synthesis. *Diabetes* 1996; 45:1396-404.
57. Ahmad F, Azevedo JL, Cortright R, Dohm GL, Goldstein BJ. Alterations in Skeletal Muscle Protein-tyrosine Phosphatase Activity and Expression in Insulin-resistant Human Obesity and Diabetes. *J Clin Invest* 1997; 100:449-58.
58. Kusari J, Kenner KA, Suh KI, Hill DE, Henry RR. Skeletal Muscle Protein Tyrosine Phosphatase Activity and Tyrosine Phosphatase 1B Protein Content are Associated with Insulin Action and Resistance. *J Clin Invest* 1994; 93:1156-62.
59. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP. Angiotensin II Inhibits Insulin Signaling in Aortic Smooth Muscle Cells at Multiple Levels. A Potential Role for Serine Phosphorylation in Insulin/angiotensin II Crosstalk. *J Clin Invest* 1997; 100:2158-69.
60. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced Tyrosine Kinase Activity of the Insulin Receptor in Obesity-diabetes. Central Role of Tumor Necrosis Factor-alpha. *J Clin Invest* 1994; 94:1543-9.
61. Jiang ZY, Zhou QL, Chatterjee A *et al.* Endothelin-1 Modulates Insulin Signaling through Phosphatidylinositol 3-kinase Pathway in Vascular Smooth Muscle Cells. *Diabetes* 1999; 48:1120-30.
62. Shulman GI. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:171-6.

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 128-129, 2004.

# Resistência à insulina, diabetes e hipertensão – o uso de drogas na prática clínica

## Insulin Resistance, Diabetes and Hypertension – The Use of Drugs in Clinical Practice

*Leonor M. F. B. Gouveia[1], Maria Cristina Foss-Freitas[1], Milton C. Foss[1]*

Nas últimas décadas, o diabetes melito (DM) tipo 2 tem-se caracterizado como um importante problema de saúde pública, atingindo pelo menos 8% da população adulta[1,2]. Estima-se, contudo, que venha ocorrendo um aumento nesta prevalência em populações urbanas de países desenvolvidos, frente a modificações de fatores ambientais[3]. Em pacientes diabéticos tipo 2, a hipertensão arterial (HA) é duas vezes mais prevalente do que em indivíduos não-diabéticos da mesma idade[4]. Tanto a HA quanto o DM tipo 2 cursam com obesidade e distúrbios do perfil lipídico. Hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade são condições freqüentemente associadas, sendo componentes da síndrome metabólica e constituindo importantes fatores de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica. Essa associação não seria apenas casual e apresentaria como base fisiopatológica comum a resistência à ação da insulina.

Estudos epidemiológicos mostram uma forte associação entre HA, intolerância à glicose e hiperinsulinemia[5]. Da mesma forma, pacientes hipertensos, não-obesos, apresentam hiperinsulinemia e uma menor captação de glicose em tecidos periféricos[6], com comprometimento do metabolismo não-oxidativo da glicose[7]. A hiperinsulinemia poderia contribuir para a elevação dos níveis pressóricos aumentando a reabsorção tubular de sódio, a atividade simpática, a proliferação celular na musculatura lisa dos vasos e alterando o balanço iônico intracelular[8]. A resistência insulínica reduz a produção de óxido nítrico, um importante fator endotelial vasodilatador, favorecendo também a elevação da pressão arterial.

Estima-se que até 75% das complicações cardiovasculares e renais do DM possam ser atribuídas à presença da HA. Entre os pacientes portadores de DM tipo 2, o controle rigoroso da hipertensão mostra uma redução tanto das complicações macrovasculares (44% para acidentes vasculares cerebrais) quanto microvasculares (37%). Nestes pacientes, o controle rigoroso da hipertensão mostra efeitos benéficos adicionais ao próprio controle rigoroso da glicemia[9].

A meta para controle de pressão arterial é manter seus níveis menores que 130/85 mmHg, podendo, em alguns casos, como em pacientes diabéticos com doença renal, manter-se níveis inferiores a 125/75 mmHg. O tratamento da HA deve ser norteado pelo fato de que os medicamentos anti-hipertensivos apresentam diferentes efeitos metabólicos (perfil lipídico, controle glicêmico e resistência insulínica), além de diferentes efeitos sobre o desenvolvimento das complicações crônicas do DM.

A resistência à insulina pode ser diminuída por medidas não-farmacológicas como o exercício físico[10] e a redução do peso[11], medidas que também contribuem para o controle glicêmico e da HA[12], além de reduzirem o risco de evolução para o DM[13]. Isso torna esta opção terapêutica fundamental no tratamento de pacientes portadores de síndrome metabólica.

O tratamento da HA com diuréticos pode apresentar efeitos metabólicos deletérios (hiperlipidemia, hiperuricemia, hipocalemia e diminuição da sensibilidade à insulina). No entanto, o uso de doses baixas de diuréticos (12,5 a 25 mg/dia de hidroclorotiazida ou equivalente) não apresenta esses efeitos adversos e é efetivo no seu efeito anti-hipertensivo[14], além de potencializar o efeito de outros agentes anti-hipertensivos.

Os agentes betabloqueadores apresentam o efeito benéfico de reduzir a progressão da deterioração da função renal em pacientes diabéticos com nefropatia, além de reduzir em cerca de 25% a mortalidade de pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio[15]. Os betabloqueadores não-seletivos podem diminuir a percepção e a recuperação da hipoglicemia, não sendo recomendados em pacientes com hipoglicemias freqüentes. Pioram também a resistência insulínica e a intolerância à glicose[16].

Os inibidores dos canais de cálcio não apresentam efeitos significativos sobre a sensibilidade insulínica ou sobre o metabolismo lipídico, mas parecem ser menos eficazes do que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) em diminuir a ocorrência de eventos cardiovasculares.

1 Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
Correspondência para: Prof. Milton C. Foss, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Av. Bandeirantes, 3900 – Ribeirão Preto – SP – CEP 14049-900, e-mail: mcfoss@fmrp.usp.br

O uso de inibidores da ECA tem demonstrado eficiência no controle da pressão arterial, sem efeitos adversos no metabolismo lipídico, aumentando a sensibilidade insulínica[16] e facilitando o controle glicêmico[17]. Ainda mais, essa classe de drogas parece ter efeito protetor no desenvolvimento da nefropatia diabética, com diminuição da microalbuminúria em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1. Em pacientes diabéticos com outros fatores de risco para doença cardiovascular, o tratamento com ramipril levou a uma diminuição da incidência de infarto agudo do miocárdio de 23% e de acidente vascular cerebral de 33%[18]. Aumento dos níveis de potássio pode ser observado em pacientes com insuficiência renal, estenose bilateral da artéria renal e hipoaldosteronismo hiporreninêmico.

O uso de bloqueadores do receptor da enzima conversora da angiotensina II diminui a progressão da piora da função renal em pacientes diabéticos tipo 2 microalbuminúricos e com nefropatia estabelecida[19]. A capacidade desta classe de drogas em prevenir o desenvolvimento de eventos cardiovasculares em longo prazo ainda é pouco conhecida. Não apresentam efeitos adversos do ponto de vista metabólico.

Na maioria dos casos, é necessária a associação de mais que uma droga para se conseguir um controle adequado da pressão arterial. A associação de um inibidor da ECA (ou do inibidor do receptor da angiotensina II) com diurético tiazídico em baixas doses seria uma boa opção para início de tratamento. Se os níveis pressóricos ideais não forem atingidos, é possível adicionar um betabloqueador, particularmente em pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio. Em decorrência das controvérsias sobre a segurança cardiovascular dos bloqueadores de canais de cálcio do tipo dihidropiridinas, este tipo de droga deveria ser utilizada quando as demais não forem suficientes para obter um controle adequado da pressão arterial.

Dessa forma, a escolha da terapêutica anti-hipertensiva adequada parece ser fundamental, já que se acredita que parte do insucesso na prevenção de mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos e hipertensos possa estar relacionada ao efeito metabólico deletério de algumas das drogas utilizadas no seu tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Mokdad AH, Bouwman BA, Ford ES *et al.* The Continuing Epidemics of Obesity and Diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286(10):1195-2000.
2. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Brazilian Population aged 30-69 Yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabets Prevalence. *Diabetes Care* 1992; 15(11):1509-16.
3. Torquato MTCG, Montenegro Junior RM, Viana LAL *et al.* Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Population Aged 30-69 Years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J* 2003; 12 (16):224-30.
4. The National High Blood Pressure Education Program Working Group (Chair, James R. Sowers): National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in Diabetes. *Hypertension* 1994; 23:145-58.
5. Modan M, Halkin H *et al.* Hyperinsulinemia: A Link between Hypertension, Obesity and Glucose Intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-17.
6. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R *et al.* Insulin Resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7.
7. Gouveia LMFB, Paccola MTCG, Torquato MTCG *et al.* Peripheral Glucose Metabolism in Patients with Essential Hypertension *Horm Metab Res* 2000; 32:35-9.
8. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin Resistance: a Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular Complication in Type 2 Diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
10. Dela F, Ploug T, Handbertg A *et al.* Physical Training increases Muscle GLUT4 Protein and mRNA in Patients with NIDDM. *Diabetes* 1994; 43:862-5.
11. Hughes TA, Gwynne JT, Switzer BR *et al.* Effects of Weight Loss on Glycemic Control, Insulin Release and Resistance, and Atherosclerotic Risk in Obese Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1984; 77:7-17.
12. Reisen E, Abel R, Modan M *et al.* Effect of Weight Loss without Salt Restriction on the Reduction of Blood Pressure in Overweight Hypertensive Patients. *N Engl J Med* 1978; 298:1-6.
13. Whelton SP, Chin A, Xin X *et al.* Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure: a Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.
14. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE *et al.* Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
15. Harper R, Ennis CN, Sheridan B *et al.* A Comparison of the Effects of Low- and Conventional-dose Thiazide Diuretic on Insulin Action in Hypertensive Patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:853-60.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of Atenolol and Captopril in Reducing Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-20.
17. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of Antihypertensive Treatment of Insulin Sensitivity with Special Reference to ACE Inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 suppl 4:39-47.
18. Alkharouf J, Nalinkumari K, Corry D *et al.* Long-term Effects on the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Captopril on Metabolic Control in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens* 1993; 6:337-43.
19. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of Ramipril on Cardiovascular and Microvascular Outcomes in People with Diabetes Mellitus: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Lancet* 2000; 351:28-35.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR *et al.* Renoprotective Effect of the Angiotensin-receptor Antagonist Irbersartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345:851-60.

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 130, 2004.

# Psychosocial Factors and Risk of Hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study

Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglus ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial Factors and Risk of Hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA* 2003; 290:2138-48.

*Felipe Sparrenberger[1], Ricardo Zaslavsky[1], Flávio Danni Fuchs[1]*

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Este estudo de coorte teve como objetivo avaliar a associação entre algumas características do padrão de comportamento do tipo A (hostilidade, urgência/impaciência e competitividade), depressão e ansiedade e o surgimento, em longo prazo (15 anos de acompanhamento), de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Foram selecionadas 5.115 pessoas com idades entre 18 e 30 anos em 1985-1986, às quais foram aplicados testes diagnósticos para as características estudadas citadas acima. Os participantes foram divididos em quartis para cada característica estudada.

Evidenciou-se gradiente dose-resposta entre as características hostilidade e urgência/impaciência e o desenvolvimento de HAS após 15 anos de acompanhamento, ou seja, quanto mais elevado o quartil de classificação maior o risco, mesmo após o ajuste para idade, sexo e raça, embora os riscos fossem pequenos. Na análise de subgrupos, encontrou-se uma associação de hipertensão com competitividade entre homens brancos e com hostilidade entre mulheres negras. Não houve qualquer padrão de associação com depressão e ansiedade.

## COMENTÁRIOS

Sabe-se que situações de estresse agudo estão relacionadas com o aumento da pressão arterial devido ao aumento do tônus simpático e do cortisol. No entanto, não está bem estabelecido se essas alterações levam à hipertensão em longo prazo.

Dos 5.115 participantes no início do estudo, apenas 3.672 (74%) foram examinados no 15º ano, configurando-se perdas relativamente elevadas. Além disso, o grupo que foi perdido era um pouco diferente da amostra que foi estudada, pois apresentava prevalência mais elevada de tabagismo, sendo constituído por indivíduos mais jovens, mais freqüentemente do sexo masculino, raça negra e com menor grau de instrução. Com exceção da segunda variável, que é fator de proteção, todas as outras se associam positivamente com o desfecho estudado, tendo havido uma tendência à atenuação dos riscos relativos encontrados.

Há controvérsia na literatura a respeito da associação entre fatores psicossociais e hipertensão, pois alguns estudos encontraram tal associação e outros não. O presente estudo é uma evidência fraca da associação de determinados componentes do comportamento tipo A (hostilidade e urgência/impaciência) com hipertensão arterial sistêmica. Os estudos que buscam elucidar associações entre variáveis de natureza psicossocial partem de diferentes marcos teóricos e usam diferentes instrumentos de medida. É necessário, portanto, empregar modelos mais bem estruturados e instrumentos de medida uniformemente aceitos e validados para estudos nesse campo.

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.
Correspondência para: Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia, sala 2062, Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Porto Alegre – RS – CEP 90630-000, e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

# Antihypertensive Treatment based on Blood Pressure Measurement at Home or in the Physician's Office: a Randomized Controlled Trial

Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive Treatment based on Blood Pressure Measurement at Home or in the Physician's Office: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291:955-64.

*Erlon Oliveira de Abreu Silva[1], Miguel Gus[1], Flávio Danni Fuchs[1]*

## RESUMO DO ESTUDO

Em estudo anterior[1], este grupo de investigadores evidenciara que o tratamento anti-hipertensivo baseado na monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), quando comparado à esfigmomanometria usual de consultório, resultava, após seis meses de seguimento, na redução do número de fármacos anti-hipertensivos com adequado controle pressórico, bem-estar geral e prevenção de hipertrofia de VE, sem influenciar, significativamente, os custos do tratamento.

A auto-aferição domiciliar da pressão arterial (PA) tem menor custo e, se realizada de maneira adequada, proporciona um maior número de aferições, elimina a síndrome do avental-branco e, no caso de dispositivos automáticos, o viés de observação.

A literatura carece de evidências consistentes acerca da associação entre desfechos cardiovasculares e auto-aferição da PA. Além disso, os limiares diagnósticos propostos para seu uso clínico são baseados em estudos observacionais e não foram comparados com a esfigmomanomenria tradicional em contexto de ensaio clínico.

O presente estudo teve por objetivo comparar o uso da auto-aferição domiciliar da PA e a medida realizada por esfigmomanometria usual no consultório como guias no tratamento anti-hipertensivo.

Para tal, foi realizado ensaio clínico randomizado, unicego, com 400 indivíduos hipertensos sem tratamento ou em uso de, no máximo, dois fármacos anti-hipertensivos, com valores diastólicos médios entre 95-114 mmHg e sem ICC, angina instável classe 3 ou 4, retinopatia hipertensiva, IAM ou AVE há menos de um ano ou que trabalhassem durante a noite. Os participantes foram randomizados para duas estratégias de controle pressórico, baseadas na aferição da PA no domicílio, com dispositivo automático, ou com a PA aferida no consultório. O desfecho principal desse estudo foi a pressão aferida por MAPA em um ano de seguimento. Avaliou-se, também, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) por ECG, custos e qualidade de vida.

A meta, para ambos os grupos, era PA diastólica entre 80 e 90 mmHg, Para isso, o tratamento anti-hipertensivo foi ajustado de forma escalonada, baseado tanto nos valores diastólicos domiciliares quanto nos de consultório. De acordo com os níveis de PA diastólica, > 89, 80-89 ou < 80 mmHg, um médico, cego para a randomização, intensificava, mantinha ou reduzia a intensidade da terapia anti-hipertensiva.

Após seguimento médio de 305 dias (326 - 409 dias), mais sujeitos do grupo de PA domiciliar cessaram tratamento anti-hipertensivo medicamentoso (25,6% *versus* 11,3%; $p < 0,001$), mas não houve diferença significativa na proporção de indivíduos que passaram à politerapia. No entanto, os valores tensionais sistólicos (PAS) e diastólicos (PAD) finais medidos na MAPA foram mais baixos no grupo da aferição de consultório (4,9 mmHg, em média, e 2,9 mmHg, em média, para PAS e PAD, respectivamente; $p < 0,001$). O custo por 100 indivíduos seguidos por um mês foi ligeiramente maior neste grupo ($p = 0,04$). Não houve diferenças em relação à HVE ou variáveis de qualidade de vida.

## COMENTÁRIOS

Ao contrário do que se conhece a partir de resultados dos ensaios clínicos com a esfigmomanometria de consultório, não existem ensaios clínicos de porte demonstrando o real benefício do tratamento anti-hipertensivo guiado pela auto-aferição da pressão arterial.

O presente estudo não foi desenhado para aferir desfechos primordiais (mórbidos e fatais) mas um desfecho intermediário,

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.
Correspondência para: Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia, sala 2062, Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Porto Alegre – RS – CEP 90630-000, e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 131-132, 2004.

a pressão aferida pela MAPA. Esta fornece dados confiáveis a respeito da pressão usual dos indivíduos, e já existem evidências suficientes para demonstrar que os seus valores associam-se, de forma diferenciada, com desfechos clínicos quando comparada com a esfigmomanometria tradicional. Portanto, valores mais baixos na MAPA podem indicar qual a estratégia de controle pressórico é a mais eficaz.

Os resultados do presente estudo demonstram que o controle pressórico baseado na aferição domiciliar da PA possibilita uma diminuição do número de fármacos anti-hipertensivos em uso, juntamente com uma discreta diminuição dos custos. Apesar disso, com essa estratégia, houve pior controle da PA aferida por MAPA. A PA aferida em consultório permanece como o padrão ouro para o manejo de hipertensão arterial.

## LEITURA RECOMENDADA

1. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F *et al.* Antihypertensive Treatment based on Conventional or Ambulatory Blood Pressure Measurement: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1997; 278:1065-72.

# Effects of Different Blood-pressure-lowering Treatments on Major Cardiovascular Events: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomised Trials

Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S. Effects of Different Blood-pressure-lowering Treatments on Major Cardiovascular Events: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomised Trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35.

*Flávio Danni Fuchs*[1]

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Este grupo de autores de ensaios clínicos tem publicado avaliações conjuntas de ensaios clínicos de anti-hipertensivos, avaliando seu efeito na prevenção de eventos primordiais (morbimortalidade cardiovascular). Na presente análise, expandem revisão anterior, incluindo estudos com antagonistas de receptores de angiotensina recentemente publicados. Avaliando 29 ensaios clínicos, evidenciaram a esperada superioridade de novos anti-hipertensivos sobre placebo e aproximadamente o mesmo efeito de diferentes grupos de anti-hipertensivos na prevenção de eventos primordiais (ver tabela). Concluem com a nova máxima sobre o efeito de anti-hipertensivos (bem diferente da proposta há alguns anos): todos os anti-hipertensivos promovem prevenção cardiovascular equivalente.

**Tabela.** Comparação de diferentes fármacos anti-hipertensivos na redução de pressão arterial e prevenção de desfechos primordiais.

| Fármacos | Nº de estudos | Diferença sistólica/ diastólica | RR para eventos (IC 95%) |
|---|---|---|---|
| IECA *versus* placebo | 5 | -5 / -2 | 0,78 (0,73-0,83) |
| BCC *versus* placebo | 3 | -8 / -4 | 0,82 (0,71-0,95) |
| ARA-II *versus* controle | 4 | -2 / -1 | 0,9 (0,83-0,96) |
| ARA-II *versus* BCC | 5 | +1 / +1 | 0,97 (0,92-1,03) |
| IECA *versus* diurético ou betabloqueador | 6 | +2 / 0 | 1,02 (0,98-1,07) |
| BCC *versus* diurético ou betabloqueador | 9 | +1 / +1 | 1,04 (1-1,09) |

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina
ARA-II: antagonista dos receptores da angiotensina
BCC: bloqueadores dos canais de cálcio

## COMENTÁRIOS

Em carta ao periódico[1] e em artigo em periódico internacional[2], apontamos que esta metanálise, como a primeira do grupo, apresenta uma inconsistência grave. Houve, para muitos desfechos, tendência em favor do tratamento convencional (diurético ou betabloqueador), como se vê na maior incidência de desfecho composto entre os tratados com bloqueadores de canais de cálcio e, em particular, na maior incidência de insuficiência cardíaca. A inconsistência refere-se à inclusão de diuréticos e betabloqueadores como grupo único de comparação. Está nitidamente estabelecido que os betabloqueadores são particularmente ineficazes nos idosos quanto à prevenção primária de eventos cardiovasculares. Muitos dos estudos recentes foram feitos com idosos e compararam novas opções exatamente com betabloqueadores. Há muitos estudos em que se pode avaliar o efeito dos diuréticos em separado, como o MRC de idosos, o INSIGHT, ALLHAT, ABNP-2 e o CONVINCE. A avaliação de diuréticos em separado, em revisões sistemáticas ou metanálises, mostra sua nítida vantagem em relação a outras opções[3,4].

## REFERÊNCIAS

1. Fuchs FD. Effect of Different Blood Pressure-lowering Drugs on Major Cardiovascular Events. *Lancet* 2004; 363:332.
2. Fuchs FD. Common Blood Pressure Treatments Lower the Risk of Major Cardiovascular Events. *Evidence Based Healthcare* 2004; in press.
3. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD *et al.* Health Outcomes Associated with Various Antihypertensive Therapies used as First-line Agents: a Network Meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-44.
4. Fuchs FD. Diuretics: Drugs of Choice for the Initial Management of Patients with Hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:89-95.

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.
Correspondência para: Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia, sala 2062, Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Porto Alegre – RS – CEP 90630-000, e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Rev Bras Hipertens vol.11(2): 134-137, 2004.

# Emergências hipertensivas: Ainda temos o que aprender?

*Florangel Martinez Blanco[1], Luciana Cristina de Abreu Durante[1], Luciano Martins de Holanda[1], Marcelo Gottshald Ferreira[1], Paulo Marcio Sousa Nunes[1], Denise Paula Rosa[1], Flávia Maria Carlucci Schimmelpfeng[1], Iracema Ioco Kibuchi Umeda[1], Luciana Maria de Oliveira Bueno[1], Leonildo de Araújo Correia[1], Márcio Gonçalves de Sousa[1], Oswaldo Passarelli Jr.[1], Flávio A. O. Borelli[1], Celso Amodeo[1]*

## INTRODUÇÃO

Após alguns anos de aprendizado, sabemos que a hipertensão arterial é uma doença que raramente se apresenta isoladamente tanto na sua forma habitual quanto em condições clínicas que se caracterizam por aumento súbito e mantido dos níveis de pressão arterial.

Uma vez instalada a vasculopatia hipertensiva, a sintomatologia se fará presente na dependência do grau de envolvimento do órgão-alvo.

Até a década de 1980, mais precisamente no ano de 1988, todo paciente que chegasse ao pronto-socorro com níveis elevados de pressão arterial tinha o mesmo *approach*, isto é, desde uma simples elevação da pressão arterial, manifestada por uma cefaléia, até uma encefalopatia hipertensiva, quadro dos mais graves na população de hipertensos, não havia diferença significativa na abordagem terapêutica. A redução imediata da pressão arterial era implementada, e complicação advinda desta atitude acabava por determinar uma evolução nem sempre desejada para determinados casos.

Foi nesse momento que o IV JOINT propôs pela primeira vez uma classificação melhor para as crises hipertensivas, dividindo-as em urgências e emergências hipertensivas. Isso permitiu formas mais adequadas de tratamento e evitou evoluções indesejáveis para casos muitas vezes considerados banais, permitindo todo o empenho e melhores resultados nos casos mais graves, como o que será aqui descrito.

## RELATO DO CASO

C. R. D., masculino, negro, 33 anos, casado, mecânico, natural de Ponte Nova – MG.

Paciente negava qualquer patologia pregressa e desconhecia ser portador de hipertensão arterial até o dia em que deu entrada no pronto-socorro do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia em 03/02/2004. Na ocasião, apresentava-se sonolento, queixava-se de mal-estar e cefaléia holocraniana de moderada intensidade, quadro este com três dias de evolução. Negava febre, náuseas, vômitos ou fotofobia, assim como o uso de drogas ilícitas, tabagismo e etilismo. Não tinha conhecimento de antecedentes patológicos cardiovasculares entre familiares.

Exame físico: sonolento, eupnéico, afebril. PA: 210 x 120 mmHg em MSE, sentado, FC = 80 bpm, FR = 18 ipm, IMC: 26, exame segmentar sem alterações, exame neurológico: Glasgow de 14 (RO-4, RV-4, RM-6), ausência de sinais meníngeos, sem déficits focais. Fundo de olho: edema de papila (Figura 1).

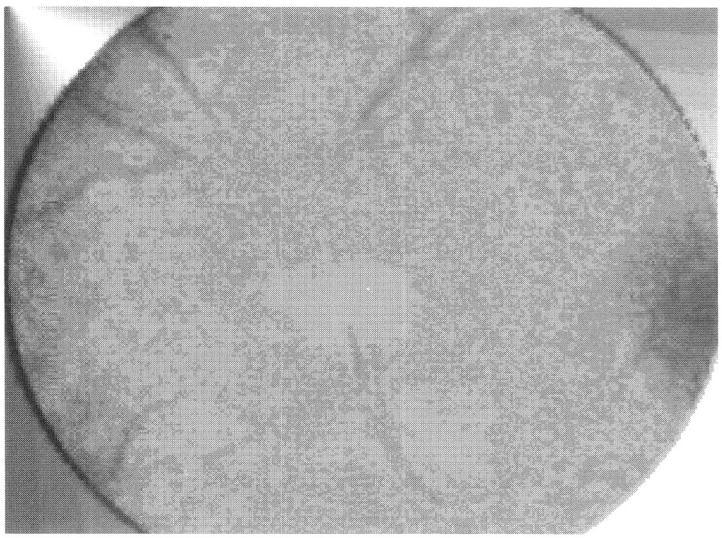


**Figura 1.** Fundo de olho: edema de papila.

Eletrocardiograma na admissão: ritmo sinusal, 68 bpm, sobrecarga ventricular esquerda, alteração difusa de repolarização ventricular.

1 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia, Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, São Paulo.
Correspondência para: Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia, Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – CEP: 04012-909 – Ibirapuera – São Paulo – SP, e-mail: fborelli@uol.com.br

## INVESTIGAÇÃO

Exames laboratoriais no pronto-socorro:

- Uréia: 43 mg/dL
- Creatinina: 1,1 mg/dL
- Glicemia: 134 mg/dL
- K: 2,2 mg/dL
- Mg: 2,7 mg/dL
- Ca: 9,5 mg/dL
- Cl: 94 mg/dL
- Urina I: densidade 1.015, pH 6, leucócitos 3.000, hemácias 1.000, glicose +.

Tomografia de crânio: normal.

Após exames clínico, complementar e laboratorial realizados, foi feita suspeita diagnóstica de encefalopatia hipertensiva e iniciado tratamento com medicação por via parenteral, nitroprussiato de sódio. Simultaneamente à estabilização dos níveis pressóricos, iniciou-se medicação por via oral. Quarenta e oito horas após, foi transferido para enfermaria na tentativa de investigação diagnóstica e acompanhamento clínico. Na enfermaria, ainda sonolento com cefaléia holocraniana, náuseas e mal-estar geral, PA: 192 x 118 mmHg, FC: 80 bpm, afebril, rigidez de nuca, Glasgow = 13, Sinal de Romberg presente, demais aparelhos sem alterações.

Ecocardiograma: hipertrofia miocárdica severa, disfunção diastólica tipo alteração de relaxamento, sem sinais de hipertensão pulmonar.

Evoluiu com melhora da sonolência assim como estabilização dos níveis pressóricos. Como não havia suspeita clínica ou laboratorial para investigação de hipertensão arterial secundária, exceto pelos níveis plasmáticos de potássio que retornaram aos valores de normalidade com as medidas adotadas, o paciente foi mantido com a seguinte medicação: captopril 150 mg/dia, besilato de anlodipino 10 mg/dia, hidroclorotiazida 25 mg/dia e hidralazina 75 mg/dia. Em 10/02/2004, apresentou quadro de angioedema (Figura 2), sendo então suspenso o inibidor da enzima conversora da angiotensina e iniciada terapêutica específica para o momento.

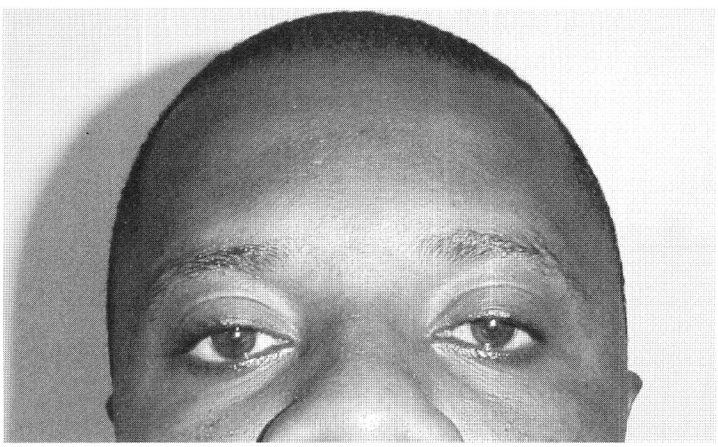


**Figura 2.** Quadro de angioedema.

Em 11/02/2004, recebeu alta hospitalar, assintomático, com pressão arterial de 120 x 70 mmHg e sendo mantida a medicação, exceto o captopril. O exame de fundo de olho da ocasião mostrava-se normal (Figura 3).

**Figura 3.** Fundo de olho normal.

## DISCUSSÃO

Apesar dos avanços no manuseio da hipertensão arterial, apenas 34% da população de hipertensos nos países desenvolvidos têm seus níveis de pressão arterial controlados de forma adequada, segundo dados do VII JOINT. A melhor abordagem do hipertenso crônico nos países desenvolvidos fez da crise hipertensiva uma situação clínica cuja incidência é menor que 1%.

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o menor controle da pressão arterial faz da crise hipertensiva uma das condições clínicas mais presentes em unidades de pronto atendimento.

O caso apresentado chama a atenção pela forma aguda na instalação de alteração do nível de consciência, acompanhado de níveis elevados e sustentados da pressão arterial em um indivíduo jovem, que até aquele momento desconhecia ser portador de hipertensão arterial. Ressalta-se ainda a ausência de antecedentes para etilismo, uso de drogas ilícitas ou fármacos capazes de promover modificações na pressão arterial, assim como quadro infeccioso acometendo o sistema nervoso central.

A partir da publicação do IV JOINT, a classificação das crises hipertensivas em urgência e emergência permitiu uma melhor e mais abrangente forma de abordar essas situações.

Diante de todo paciente com suspeita clínica de crise hipertensiva, são de fundamental importância, além de uma anamnese bem conduzida, exames clínicos e complementares muito bem orientados capazes de caracterizar os seguintes sistemas: cardiovascular, nervoso e renal. Se assim agirmos, daremos significativo salto de qualidade e tempo, fato este

importante no diagnóstico e conduta, diminuindo, conseqüentemente, morbidade e mortalidade cardiovascular.

No caso exposto, observam-se sinais e sintomas sugestivos de hipertensão intracraniana, tais como: cefaléia, alteração do nível de consciência, hipertensão arterial e papiledema. Na presença de tomografia de crânio normal, a hipótese diagnóstica de encefalopatia hipertensiva parece ser a mais plausível, sendo posteriormente confirmada com a nítida melhora clínica depois de adequado controle nos níveis de pressão arterial.

Apesar da ausência de história para hipertensão arterial, a presença de lesão em órgão-alvo (hipertrofia ventricular) sugere tratar-se de hipertensão crônica estágio 3 C, até então desconhecida, e que evoluiu para uma emergência hipertensiva.

## EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA

Emergência hipertensiva, segundo o VII JOINT, é caracterizada pela elevação severa da pressão arterial (≥ 180 x 120 mmHg), complicada com lesão ou disfunção de órgão-alvo. É necessária a redução imediata dos níveis pressóricos para prevenir ou limitar a lesão dos órgãos-alvo.

Apesar da falta de consenso, a encefalopatia hipertensiva, o edema agudo de pulmão e a dissecção aguda de aorta, são as três únicas causas de emergência hipertensiva que estão sempre presentes em todas as classificações sobre o assunto, publicadas até o momento.

Do ponto de vista fisiopatológico, sabe-se que as crises hipertensivas são geralmente desencadeadas por aumento súbito da resistência periférica por qualquer mecanismo que provoque rápida elevação da pressão arterial, seja ele local ou sistêmico.

Nos hipertensos crônicos, essas modificações fisiopatológicas ocorrem com menor intensidade devido a alterações vasculares, tais como hipertrofia e remodelação do vaso que elevam o limiar de auto-regulação do fluxo sangüíneo, permitindo assim uma melhor adaptação dos órgãos-alvo.

Por outro lado, alterações endoteliais provocadas pela agressão mecânica da própria hipertensão aumentam a produção local de substâncias vasoconstritoras, determinando hiperatividade vascular e conseqüente aumento adicional da resistência periférica, com elevações abruptas da pressão arterial. Embora ainda pouco conhecidas, essas alterações endoteliais podem envolver também aumento de substâncias pró-inflamatórias, indutoras de crescimento celular, como as citocinas e moléculas de adesão que determinam fenômenos proliferativos, agregantes e trombóticos microvasculares, aumentando mais a resistência periférica, agravando a hipertensão arterial, exacerbando a isquemia e deterioração dos órgãos-alvo.

## ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

É uma síndrome de disfunção do sistema nervoso central em vigência de uma crise hipertensiva. Os pacientes usualmente apresentam cefaléia, náuseas, vômitos, confusão mental e alterações visuais.

Ao exame físico, podem apresentar edema de papila e déficit neurológico focal, que nos obrigam a realizar diagnóstico diferencial com evento vascular cerebral (isquêmico e hemorrágico). As hemorragias petequiais e múltiplos microinfartos cerebrais raramente são visualizados, mas podem causar hemiparesias leves, afasia e alterações visuais focais. O termo encefalopatia hipertensiva não deve ser usado para descrever episódios de cefaléias recorrentes, convulsões, episódios de isquemia cerebral transitória ou acidentes vasculoencefálicos, freqüentemente acompanhados de hipertensão arterial.

A encefalopatia hipertensiva acompanha-se com freqüência de hipertensão arterial na sua "forma maligna", pressão arterial diastólica superior a 130 mmHg, hemorragias retinianas, exsudatos, edema de papila e evidência de insuficiência renal ou cardíaca. Contudo, existem descrições de encefalopatia hipertensiva com valores de pressão arterial diastólica inferiores a 130 mmHg e sem sinais de malignização, principalmente quando a crise hipertensiva tem início abrupto, como no caso descrito.

## TRATAMENTO

A triagem precoce e o estabelecimento de estratégia terapêutica apropriada para esses pacientes são críticas para limitar morbidade e mortalidade. Casos de emergência hipertensiva devem ser admitidos em unidade de tratamento intensivo para monitorização contínua da pressão arterial e administração de agente parenteral apropriado. O objetivo inicial do tratamento é reduzir a pressão arterial média não mais que 25% (dentro de minutos a uma hora) e, havendo estabilidade clínica, manter a pressão arterial em níveis de 160 x 100 - 110 mmHg nas duas a seis horas seguintes. Queda excessiva dos níveis pressóricos pode precipitar isquemia renal, cerebral ou coronária. Por esta razão, drogas de ação rápida que não permitam o controle seguro na redução da pressão arterial são proscritas, tanto na condição de urgência como na emergência hipertensiva. Se os níveis pressóricos são bem tolerados e o paciente estiver estável clinicamente, reduções adicionais até a normalização da pressão arterial podem ser implementadas nas 24 a 48 horas seguintes. As exceções para estas recomendações são:

- Pacientes com AVCI – não há evidências científicas que justifiquem o tratamento com anti-hipertensivos;
- Pacientes com dissecção aórtica devem ter sua pressão sistólica ≤ 100 mmHg, se tolerada;
- Pacientes que necessitem redução imediata da pressão arterial para o uso de trombolíticos.

Soma-se ao fato do envolvimento neurológico que ocorreu neste caso a presença de níveis plasmáticos de potássio bastante reduzidos. A princípio, esta alteração pode sugerir a presença de um hiperaldosteronismo primário. Contudo, devemos lembrar que 50% das crises hipertensivas evoluem com hiperaldosteronismo

secundário, representativo da exacerbação no eixo renina-angiotensina-aldosterona, que na maior parte dos casos é resolvido com o controle da pressão arterial. A hiponatremia descrita nestes casos é conseqüência de uma natriurese pressórica induzida por diminuição da reabsorção de sódio ou por aumento da pressão hidrostática peritubular.

Acreditamos que, ao seguirmos as recomendações discutidas neste caso clínico, estaremos minimizando o envolvimento dos órgãos-alvo e assim diminuindo morbidade e mortalidade cérebro e cardiovascular, que são os principais objetivos no tratamento do paciente com hipertensão arterial.

## REFERÊNCIAS

1. Rosenow DJ, Russell E. Current Concepts in the Management of Hypertensive Crisis: Emergencies and Urgencies. *Holist Nurs Pract* 2001; 15(4): 12-21.
2. Gallagher EJ. Hypertensive Urgencies: Treating the Mercury? *Ann Emerg Med* 2003; 41(4): 530-1.
3. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of Hypertensive Crises: The Scientific Basis for Treatment Decisions. *Am J Hypertens* 2001; 14(11 Pt 1): 1154-67.
4. Sudden Hypertension in Adults: Blood Pressure Increase without Immediate Visceral Damage and Emergency Cases. *Therapie* 2002; 57(5): 484-8.
5. Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive Management of Hypertensive Emergencies and Urgencies. *Heart Dis* 2002; 4(6): 358-71.
6. Mouanodji M, Mahamat H, Djikoloum D *et al.* Arterial Hypertension in the Medical-surgical Emergency Service. Apropos of 139 Cases observed in National Reference General Hospital of N'Djamena. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93(8): 997-1001.
7. Baccar H, Bezdah L, Ouechtati W *et al.* Hypertension Emergencies. *Tunis Med* 2000; 78(1): 14-23.
8. Bales A. Hypertensive Crisis. How to tell if it's an Emergency or an Urgency. *Postgrad Med* 1999; 105(5): 119-26; 130.
9. Brensing KA, Raab P, Textor J *et al.* Prospective Evaluation of a Clinical Score for 60-Day Mortality after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt: Bonn TIPSS Early Mortality Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(7): 723-31.
10. Valdes G, Roessler E. Recommendations for the Management of Hypertensive Crisis. A Consensus Document of the Chilean Society of Hypertension. *Rev Med Chil* 2002; 130(3): 322-31.
11. Sapolnik R. Hypertensive Crisis. *Pediatr* 1999; 75 (Suppl 2): S207-13.
12. Cherney D, Straus S. Management of Patients with Hypertensive Urgencies and Emergencies: a Systematic Review of the Literature. *J Gen Intern Med* 2002; 17(12): 937-45.
13. Hemmelgarn BR, Zarnke KB, Campbell NR *et al.* The 2004 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for the Management of Hypertension: Part I- Blood Pressure Measurement, Diagnosis and Assessment of Risk. *Can J Cardiol* 2004; 20(1): 31-40.
14. Montes J, Fernandez Pena C. Therapeutic Decisions in Hypertensive Emergencies in a General Hospital: Comparison with JNC VI: Report Guidelines. *Med Clin* 1999; 113(14): 557-8.
15. Epstein M. Diagnosis and Management of Hypertensive Emergencies. *Clin Cornerstone* 1999; 2(1): 41-54.
16. Thompson CA. JNC 7 urges Aggressive Management of Hypertension. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(12): 1206-9.
17. Phillips RA, Greenblatt J, Krakoff LR. Hypertensive Emergencies: Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45(1): 33-48.
18. Montes Santiago J, Inaraja Bobo MT, del Campo Fernandez V. Oral or Sublingual Nifedipine: Utility and Long-term Effectiveness of Medical Education to Decrease its Use in Increased Blood Pressure. *Rev Clin Esp* 2003; 203(1): 10-4.
19. Elliott WJ. Hypertensive Emergencies. *Crit Care Clin* 2001; 17(2): 435-51.
20. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*, Williams & Wilkins ed. Seventh Edition, 1999.
21. Chobanian AV *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Circulation* 2003; 107: 2993-4.
22. Mion Jr D. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2002; (4).

## JULHO DE 2004

**2 e 3**
**Pronam – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão**
Recife – PE

**8 a 10**
**XV Congresso da Sociedade Mineira de Cardiologia**
Belo Horizonte – MG

**16 e 17**
**Pronam – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão**
Porto Alegre – RS

## AGOSTO DE 2004

**4 a 6**
**SOLACI**
Buenos Aires, Argentina

**6 e 7**
**XXVII Jornada da Sociedade de Cardiologia de Ribeirão Preto e II Jornada dos Departamentos da SCRP**
Ribeirão Preto – SP

**10 a 24**
**II Curso de Cardiologia Baseada em Evidências da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul – A Interpretação das Evidências**
Porto Alegre – RS

**13 e 14**
**Pronam – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão**
Santos – SP

**20 e 21**
**Jornada de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP)**
Ribeirão Preto – SP

**28 a 1 de setembro**
**XXVI Congress of European Society of Cardiology**
Munique, Alemanha

## SETEMBRO DE 2004

**5 a 9**
**XIV Congresso Mundial de Hipertensão na Gravidez**
Rio de Janeiro – RJ

**17 e 18**
**Pronam – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão**
Salvador – BA

**18**
**II Jornada de Cardiopatias Congênitas do HCFMRP-USP**
Ribeirão Preto – SP

**26 a 29**
**59º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia**
Rio de Janeiro – RJ

**27 a 1 de outubro**
**Transcatheter Therapeutics (TCT)**
Washington DC, EUA

## OUTUBRO DE 2004

**15 a 17**
**IX Congresso da SBC/MT**
Cuiabá – MT

**16**
**Insuficiência Cardíaca no Século XXI – O Estado da Arte**
Santos – SP

## NOVEMBRO DE 2004

**7 a 10**
**77th Scientific Session of the American Heart Association**
Nova Orleans, EUA

**25 a 27**
**Semana de Cardiologia do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras**
Rio de Janeiro – RJ

## DEZEMBRO DE 2004

**1 a 4**
**XXI Congresso Brasileiro do Departamento de Arritmias Cardíacas – SBC**
Belo Horizonte – MG

**3 e 4**
**Simpósio de Ergometria e Reabilitação Cardíaca**
Belo Horizonte – MG

Para anúncio nesta página, enviar informações até 120 dias antes da data do evento para:

**Revista Brasileira de Hipertensão**
Av. Independência, 3767
14026-160 – Ribeirão Preto/SP

A REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (Rev Bras Hipertens) é uma publicação de periodicidade trimestral, catalogada na BIREME-LILACS do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados à hipertensão, desde que solicitados por seus editores e analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores, quando na forma impressa, devem ser encaminhados a:

Revista Brasileira de Hipertensão

Av. Independência, 3767

14.026-160 – Ribeirão Preto, SP

Se o envio do material for por meio eletrônico, deverá ser usado o seguinte e-mail: revbrashipertens@uol.com.br

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals,* preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med* 1997; 336: 309-315.

O respeito a essas normas é condição obrigatória para o que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente: a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores.

   Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. É obrigatório o envio do disquete ou *CD Rom* devidamente identificados, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.
4. A Revista Brasileira de Hipertensão não publica artigos espontaneamente enviados, exceto na Seção de Breves Comunicações, desde que atendidas as condições expressas no item 4.1.

4.1 Comunicações Breves – Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.

5. Artigos originais devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 Página de rosto, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (*key words*) utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*, assim como sua versão para o português;

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

5.2 Resumo, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

5.3 Abstract, versão em inglês do item 5.2, em página separada.

5.4 Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de *et al*, se sete ou mais.

5.4.1 Artigo e Revistas – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al*) – Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1ª, última página, como no exemplo abaixo:

Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G *et al*. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 Legendas das Figuras – Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.

5.6 Ilustrações - Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.

5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x 12 cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photo Shop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis. A decisão e seleção ficarão a critério do Editor.

5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior.

6. Situações não previstas. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.

O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, sem interferências no significado e conteúdo do texto. Os originais e disquetes somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.

A Revista Brasileira de Hipertensão (ISSN 1519-7522), órgão oficial do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, é publicada trimestralmente. Indexada na base de dados LILACS. Correspondência: Fernando Nobre, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), Divisão de Cardiologia – Unidade de Hipertensão do Campus Universitário de Monte Alegre, CEP 14049-900 – Tel.: (16) 602-2784/602-2599, Fax: (16) 620-2020, Ribeirão Preto – SP. As opiniões e informações contidas nos textos são de responsabilidade e competência exclusivas dos autores identificados no início de cada artigo. As publicações não assinadas são de responsabilidade da editoria da Revista.